

Aus der Abteilung Pränatale Diagnostik und Therapie  
der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin

## DISSERTATION

# Verlauf und Prognose von Schwangerschaften mit pränatal diagnostiziertem pathologischen Doppler in der Arteria umbilicalis

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin

von  
Claudia Heyna  
aus Gladbeck

Dekan: Prof. Dr. med. J. W. Dudenhausen

Gutachter:       1. Prof. Dr. med. R. Bollmann  
                      2. Prof. Dr. med. KTM Schneider  
                      3. Prof. Dr. med. R. Faber

eingereicht:       21.05.2003

Datum der Promotion: 23.01.2004

## **Zusammenfassung**

Die prospektive Studie untersuchte den Verlauf von Hochrisikoschwangerschaften mit zwischen 24/0 und 34/0 Schwangerschaftswochen erstmals diagnostiziertem ARED-Flow in der Arteria umbilicalis hinsichtlich ihres fetal outcome im Vergleich zu einer nach Gestationsalter gematchten Kontrollgruppe.

Während der Studiendauer von 1995-1999 wurden 60 Feten aus Einlingsschwangerschaften mit ARED-Flow in der Umbilikalarterie in die Beobachtung einbezogen. Feten mit Malformationen und Chromosomenanomalien wurden ausgeschlossen. Die Beobachtung erfolgte mit wiederholten Doppler-Messungen der arteriellen und venösen Gefäße, mit CTG und mütterlichen Parametern. Eine Entbindung wurde eingeleitet, wenn sich entweder die fetalen Parameter verschlechterten (68%), wie ein Reverse Flow im Ductus venosus oder späte Dezelerationen im CTG oder eine mütterliche Indikation gegeben war (28%), wie das Auftreten einer Präeklampsie.

Gemäß Protokoll wurden 50% der Feten mit ARED-Flow 6 Tage nach Erstdiagnose entbunden. Bei mütterlicher Indikation war dies bereits nach 4 Tagen, bei fetaler Indikation nach 7 Tagen der Fall. Im Ergebnis zeigte sich eine Mortalität von 38% mit 23 Verstorbenen (16 intrauteriner Fruchttod und 7 postnataler Tod), die meisten intrauterinen Fruchttode (14) traten bei einem Schwangerschaftsalter unter 29/0 SSW auf. 44 Feten wurden lebend geboren. Die lebendgeborenen Feten wurden in drei Gruppen A, B und C nach dem bei der Entbindung erreichten Schwangerschaftsalter eingeteilt. Zwischen 24/0 und 28/6 SSW (Gruppe A) betrug die Mortalität 36%, zwischen 29/0 und 31/6 SSW (Gruppe B) 10% und ab 32/0 SSW (Gruppe C) 8%. Signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen zeigten sich bezüglich des Auftretens von periventrikulärer Leukomalazie (nur A: 36%), von neurologischen Auffälligkeiten (A: 73%, B: 45%, C: 8%), von Atemnotsyndrom (A: 100%, B: 35%, C: 8%) und hinsichtlich der Apgar-Werte nach 5 und 10 Minuten. Die 44 lebendgeborenen Feten mit ARED-Flow wurden einer nach Schwangerschaftswochen gematchten Kontrollgruppe normgewichtiger Frühgeborener gegenübergestellt. Zwischen den Feten mit ARED-Flow und der Kontrollgruppe konnten verschiedene signifikante Unterschiede festgestellt werden: In der ARED-Gruppe fanden sich niedrigere pH-Werte ( $p=0,001$ ), ein geringeres Geburtsgewicht ( $p=0.0001$ ), häufigeres Auftreten von bronchopulmonaler Dysplasie ( $p=0.002$ ) und von Darmkomplikationen ( $p=0.01$ ). Weitere beobachtete Parameter, wie z.B. peri- und intraventrikuläre Hämorrhagien, neurologische Auffälligkeiten, waren nicht signifikant verschieden. Allerdings war das Risiko postnatal zu

versterben in der ARED-Gruppe 8-fach erhöht.

Es ergibt sich der Rückschluss, dass die Diagnose ARED-Flow eine Gruppe ernsthaft hypotropher hypoxämischer Feten umschreibt, die eine hohe Mortalitäts- und Morbiditätsrate aufweist. Die Mortalität ist tendenziell bei niedrigem Schwangerschaftsalter bei der Entbindung (vor 29/0 SSW), bei extrem niedrigem Geburtsgewicht (unterhalb der 3. Perzentile), bei Vorliegen von spät auftretenden Dopplerveränderungen (wie Reverse Flow in der Arteria umbilicalis oder pathologischem venösen Doppler) erhöht. Obwohl die Inzidenz peri- und intraventrikulärer Hämorrhagien (16%) und neurologischer Defizite (40%) hoch war, erwies sich dieser Unterschied gegenüber den Frühgeborenen der Kontrollgruppe als nicht signifikant. Es kann angenommen werden, dass eine Verlängerung der Schwangerschaft unter venöser Dopplerkontrolle das fetal outcome verbessert.

Schlagwörter:

Hochrisikoschwangerschaften

ARED-Flow

pathologischer Doppler

IUGR

## Abstract

The study examined prospectively the progression of high-risk pregnancies in cases of ARED flow in the Arteria umbilicalis detected between 24/0 and 34/0 weeks gestation in respect of their fetal outcome compared with a gestational age-matched control group.

During the 1995-99 study period, 60 fetuses from singleton pregnancies with ARED flow in the umbilical artery were included in the study. Fetuses with malformations and aneuploidy were excluded. Surveillance was performed by repeated Doppler measurements of arterial and venous vessels, CTG and maternal parameters. Delivery was induced when either fetal parameters deteriorated (68%), as in the case of reverse flow in the Ductus venosus or late decelerations in CTG, or when maternal indication (28%) was given, as when pre-eclampsia occurred.

Following our protocol, 50% of fetuses with ARED flow were delivered 6 days after the first diagnosis. In the event of maternal indication, this took place after 4 days, with fetal indication after 7 days. The results showed a mortality rate of 38% with 23 deaths (16 intrauterine and 7 postnatal). The majority of intrauterine deaths (14) occurred under 29/0 weeks of term. 44 fetuses were born live. The fetuses born live were divided into Groups A, B and C in line with gestational age on delivery. Mortality between 24/0 and 28/6 weeks pregnancy (Group A) was 36%, between 29/0 and 31/6 weeks (Group B) 10%, and 8% from 32/0 weeks onward (Group C). Significant variations between the three groups was indicated in the incidence of periventricular leukomalacia (only A:36%), neurological development (A:73%, B:45%, C:8%), respiratory syndrome (A:100%, B:35%, C:8%), and in relation to the Apgar values after 5 and 10 minutes. The 44 fetuses with ARED flow born live were compared with a control group of preterm neonates of average weight and similar gestational age. Various significant differences could be shown between ARED flow fetuses and the control group: the ARED group showed lower pH values ( $p=0.001$ ), lower birth weight ( $p=0.0001$ ), and a higher incidence of bronchopulmonary dysplasia ( $p=0.002$ ) and of intestinal complications ( $p=0.01$ ). Other observed parameters such as peri- and intraventricular haemorrhage and neurological development were not significantly different. Nevertheless, the risk of postnatal death was 8 times higher in the ARED group.

It has to be concluded that diagnosis of ARED flow encompasses a group of severely hypotrophic, acidemic fetuses showing high rates of mortality and morbidity. Mortality tends to increase in the case of low gestational age on delivery (up to 29/0 weeks), in cases of extremely low birth weight (less than 3%), and in incidences of late Doppler changes (such as reverse flow

in the umbilical artery or pathological venous Doppler). Although the incidence of peri- and intraventricular haemorrhages (16%) and neurological defects (40%) was high, compared with the neonates of the control group it was insignificant; It can be assumed that prolongation of pregnancy using venous Doppler improves the fetal outcome.

Keywords:

High-risk pregnancies

ARED flow

pathological Doppler

IUGR

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>THEORETISCHE GRUNDLAGEN UND PATHOPHYSIOLOGISCHE ZUSAMMENHÄNGE .....</b>	<b>3</b>
2.1	GEFÄßVERSORGUNG IN DER SCHWANGERSCHAFT .....	3
2.1.1	<i>Uteroplazentare Gefäße .....</i>	3
2.1.2	<i>Fetoplazentare Gefäße .....</i>	5
2.1.3	<i>Fetale Gefäße .....</i>	6
2.2	PATHOLOGISCHE HÄMODYNAMIK .....	7
2.2.1	<i>Uteroplazentare Gefäße bei intrauteriner Wachstumsretardierung und Präeklampsie .....</i>	7
2.2.2	<i>Fetoplazentare Gefäße bei intrauteriner Wachstumsretardierung, Präeklampsie und ARED-Flow ....</i>	9
2.2.3	<i>Fetale Gefäße bei intrauteriner Wachstumsretardierung und Präeklampsie .....</i>	9
2.3	INTRAUTERINE WACHSTUMSRETARDIERUNG (IUGR) .....	10
2.3.1	<i>Definition .....</i>	10
2.3.2	<i>Formen und Ursachen der IUGR .....</i>	11
2.3.3	<i>Prognose .....</i>	12
2.3.4	<i>Morbidität von unreifen Frühgeborenen mit IUGR und ARED-Flow .....</i>	13
2.3.4.1	Bronchopulmonale Dysplasie .....	13
2.3.4.2	Atemnotsyndrom .....	14
2.3.4.3	Nekrotisierende Enterocolitis .....	14
2.3.4.4	Peri- und intraventrikuläre Hämorrhagie und periventrikuläre Leukomalazie .....	15
2.4	PRÄEKLAMPSIE .....	16
2.4.1	<i>Definition und Symptome .....</i>	16
2.4.2	<i>HELLP-Syndrom .....</i>	16
2.4.3	<i>Risikofaktoren und Ursachen .....</i>	16
2.5	DOPPLERSONOGRAPHIE IN DER SCHWANGERSCHAFT .....	17
2.5.1	<i>Grundlagen der Dopplersonographie .....</i>	17
2.5.2	<i>Pulsatilitäts-Index, Resistance-Index und S/D-Ratio .....</i>	19
2.5.3	<i>Dopplersonographie der uteroplazentaren Gefäße .....</i>	20
2.5.4	<i>Dopplersonographie der fetoplazentaren Gefäße .....</i>	21
2.5.4.1	<i>A. umbilicalis .....</i>	21
2.5.4.2	<i>ARED-Flow .....</i>	22
2.5.5	<i>Dopplersonographie der fetalen Gefäße .....</i>	24
2.5.5.1	<i>Aorta descendens .....</i>	24
2.5.5.2	<i>Arteria cerebri media .....</i>	25
2.5.5.3	<i>Ductus venosus .....</i>	26
2.5.5.4	<i>Vena umbilicalis .....</i>	28
<b>3</b>	<b>ANLIEGEN UND ZIEL DER ARBEIT .....</b>	<b>30</b>

<b>4</b>	<b>METHODIK .....</b>	<b>32</b>
4.1	ULTRASCHALL .....	35
4.1.1	<i>Fetale Sonographie .....</i>	<i>35</i>
4.1.2	<i>Durchführung der Dopplersonographie.....</i>	<i>36</i>
4.2	STATISTIK .....	37
<b>5</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>39</b>
5.1	ERGEBNISSE DER DOPPLERUNTERSUCHUNGEN IN DEN EINZELNEN GEFÄßEN .....	39
5.1.1	<i>Arteria umbilicalis .....</i>	<i>39</i>
5.1.2	<i>Aorta.....</i>	<i>40</i>
5.1.3	<i>Arteria cerebri media.....</i>	<i>40</i>
5.1.4	<i>Ductus venosus.....</i>	<i>41</i>
5.1.5	<i>Vena umbilicalis.....</i>	<i>42</i>
5.1.6	<i>Arteria uterina.....</i>	<i>43</i>
5.2	ERGEBNISSE WEITERER SONOGRAPHISCHER BEFUNDE .....	44
5.2.1	<i>Fruchtwassermenge .....</i>	<i>44</i>
5.2.2	<i>Echogener Darm .....</i>	<i>45</i>
5.3	SCHWANGERSCHAFTSVERLAUF UND FETAL OUTCOME .....	45
5.3.1	<i>Fetal outcome und Mortalität der 60 Feten mit ARED-Flow.....</i>	<i>45</i>
5.3.2	<i>Vergleich der Mortalität zwischen Feten mit Zero-Flow und Feten mit Reverse-Flow in der A. umbilicalis.....</i>	<i>46</i>
5.3.3	<i>Zeitintervall von der Erstdiagnose eines ARED-Flow bis zum Auftreten eines pathologischen CTG.....</i>	<i>47</i>
5.3.4	<i>Indikationen zur Entbindung bzw. zur vorzeitigen Schwangerschaftsbeendigung bei 60 Schwangerschaften mit ARED-Flow.....</i>	<i>47</i>
5.3.5	<i>Vorkommen von Präeklampsie, HELLP-Syndrom und hypertensiver Schwangerschaftserkrankung bei 60 Schwangerschaften mit ARED-Flow .....</i>	<i>48</i>
5.3.6	<i>Geburtsgewichte der 60 Feten mit ARED-Flow.....</i>	<i>48</i>
5.4	UNTERSUCHUNGSGRUPPEN NACH DEM BEI DER ENTBINDUNG ERREICHTEN SCHWANGERSCHAFTSALTER DER 60 FETEN MIT ARED-FLOW .....	49
5.4.1	<i>Geburtsgewicht nach Untersuchungsgruppen .....</i>	<i>49</i>
5.4.2	<i>Intrauteriner Fruchttod oder vorzeitige Schwangerschaftsbeendigung bei 60 Feten mit ARED-Flow.....</i>	<i>50</i>
5.5	SCHWANGERSCHAFTSVERLAUF UND SECTIOINDIKATIONEN BEI 44 LEBENDGEBORENEN FETEN MIT ARED-FLOW .....	51
5.5.1	<i>Zeitlicher Schwangerschaftsverlauf der 44 lebendgeborenen Feten mit ARED-Flow.....</i>	<i>51</i>
5.5.2	<i>Schwangerschaftsdauer nach Erstdiagnose eines ARED-Flow in Abhängigkeit von der Sectioindikation bei 44 lebendgeborenen Feten.....</i>	<i>52</i>
5.5.3	<i>Sectioindikationen bei 44 lebendgeborenen Feten mit ARED-Flow .....</i>	<i>54</i>



5.6	VERGLEICH DES FETAL OUTCOME DER IN DREI GRUPPEN (A, B UND C) NACH DEM BEI DER ENTBINDUNG ERREICHTEN SCHWANGERSCHAFTSALTER UNTERTEILTEN 44 LEBENDGEBORENEN FETEN .....	55
5.7	FALLBESCHREIBUNGEN .....	58
5.7.1	<i>Fall 1</i> .....	58
5.7.2	<i>Fall 2</i> .....	58
5.7.3	<i>Fall 3</i> .....	59
5.7.4	<i>Fall 4</i> .....	60
5.7.5	<i>Fall 5</i> .....	60
5.7.6	<i>Fall 6</i> .....	61
5.7.7	<i>Fall 7</i> .....	61
5.8	FETAL OUTCOME DER 44 LEBENDGEBORENEN FETEN MIT ARED-FLOW UND VERGLEICH MIT EINER MATCHGRUPPE .....	62
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG DER WICHTIGSTEN ERGEBNISSE .....</b>	<b>65</b>
<b>7</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>68</b>
7.1	HINTERGRUND .....	68
7.1.1	<i>Überwachung von Risikoschwangerschaften mit Wachstumsretardierung und/oder Präeklampsie durch Dopplersonographie der A. umbilicalis</i> .....	68
7.1.2	<i>Ursachen und Ätiologie für das Vorliegen eines ARED-Flow bei IUGR und/oder Präeklampsie</i> .....	68
7.1.3	<i>Zusammenhänge zwischen ARED-Flow und dem Vorliegen von fetalen Malformationen</i> .....	70
7.1.4	<i>Bedeutung des Vorliegens eines ARED-Flow</i> .....	70
7.1.5	<i>Ziele der Studie</i> .....	71
7.2	BEZIEHUNG ZWISCHEN ARED-FLOW UND DEN METHODEN DER FETALEN ZUSTANDSDIAGNOSTIK .....	72
7.2.1	<i>ARED-Flow als Einschlusskriterium</i> .....	72
7.2.2	<i>Intervalle zwischen Auftreten von ARED-Flow und Auftreten eines pathologischen CTG</i> .....	73
7.2.3	<i>Zusammenhänge zwischen Dopplersonographie und dem fetalen Blutgas- und Säure-Basenstatus</i> ..	74
7.2.4	<i>Hämodynamische Veränderungen bei IUGR und ARED-Flow</i> .....	75
7.2.5	<i>Vergleich der Mortalität zwischen Schwangerschaften mit Zero-Flow und Schwangerschaften mit Reverse-Flow in der A. umbilicalis</i> .....	76
7.2.6	<i>Dopplerbefunde der A. cerebri media</i> .....	77
7.2.7	<i>Dopplerbefunde des Ductus venosus</i> .....	79
7.2.8	<i>Dopplerbefunde der A. uterina</i> .....	80
7.3	BESCHREIBUNG DES VERLAUFS UND DES FETAL OUTCOME .....	81
7.3.1	<i>Mortalität</i> .....	81
7.3.2	<i>Vergleich des fetal outcome der in Gruppen A – C nach dem bei der Entbindung erreichten Schwangerschaftsalter unterteilten 44 lebendgeborenen Feten</i> .....	82
7.3.3	<i>Fetal outcome der 44 lebendgeborenen Neugeborenen mit ARED-Flow und Vergleich mit einer Matchgruppe von normgewichtigen Frühgeborenen – Überprüfung von Hypothese 2</i> .....	84
7.3.4	<i>Schwangerschaftsverlauf und Sectioindikationen bei den 44 lebendgeborenen Feten mit ARED-Flow – Überprüfung von Hypothese 1</i> .....	87

7.4	BEURTEILUNG.....	88
7.5	KRITISCHE BEURTEILUNG DER STUDIE.....	90
7.6	AUSBlick.....	91
<b>8</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>93</b>
<b>9</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>97</b>
<b>10</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>109</b>
<b>11</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>111</b>
<b>12</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>112</b>

# 1 Einleitung

Die Überwachung und Prognoseeinschätzung von Schwangerschaften mit schwerer fetaler Wachstumsretardierung (intrauterine growth restriction, IUGR) stellen in der Perinatalmedizin ein Problem dar. Die häufigste Form der IUGR ist durch chronische utero-/fetoplazentare Perfusionsstörungen aufgrund morphologischer Veränderungen im fetoplazentaren Gefäßbett bedingt. Ähnliche morphologische Auffälligkeiten werden auch bei einer Präeklampsie bzw. einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung beobachtet, die klinisch mit einer IUGR assoziiert sein kann. Mit Hilfe der Dopplersonographie können indirekt Rückschlüsse auf die morphologischen Veränderungen gezogen werden. Dazu werden Dopplerbefunde des arteriellen und/oder venösen uteroplazentaren, fetoplazentaren und fetalen Gefäßsystems erhoben. Mögliche morphologische Veränderungen drücken sich meist in einer Erhöhung des Gefäßwiderstandes aus.

Ein perinatalmedizinisches Hochrisikokollektiv stellen Schwangerschaften dar, die neben dem erhöhten Gefäßwiderstand eine fehlende enddiastolische Strömung oder eine Rückwärtsströmung (Absent or Reverse end diastolic flow: ARED-Flow) in der Arteria umbilicalis aufweisen. Ein ARED-Flow in der A. umbilicalis ist dabei pathophysiologisch Ausdruck der chronischen fetoplazentaren Perfusionsstörung, die zu einer plazentaren Insuffizienz und zu fetaler Hypoxämie führen kann (Nicolaidis et al. 1989). Kompensatorisch bedingt kommt es beim Feten zu einer Blutflussumverteilung hin zu bestimmten fetalen Organen wie Gehirn (Wladimiroff et al. 1987), Herz (Gembruch und Baschat 1996) und Nebennieren (Mari et al. 1996) auf Kosten von anderen Organsystemen wie z. B. Lunge (Rizzo et al. 1996) und Nieren (Stigter et al. 2001). Dementsprechend zeigt sich dopplersonographisch eine Abnahme des Gefäßwiderstandes in der Arteria cerebri media (van den Wijngaard et al. 1989, al Ghazali et al. 1989). Die kompensatorische Phase kann unterschiedlich lang andauern. Wenn die Gegenregulation erschöpft ist, führt dies zu einer sekundären Herzinsuffizienz mit Abfall des Herzauswurfs und zu einer metabolischen Azidose (Hecher et al. 1995b, Rizzo et al. 1995). Diese hämodynamische Dekompensation lässt sich anhand von pathologischen venösen Dopplerbefunden erkennen – wie einem erhöhten Widerstand, einem Null- oder Rückfluss im Ductus venosus und Pulsationen der V. umbilicalis (Hecher et al. 1995b, Areias et al. 1998). Klinisch zeigen sich Veränderungen der fetalen Herzfrequenz im Kardiotokogramm (CTG) und des biophysikalischen Profils. Sobald die Dekompensations-Phase eintritt, besteht für den Feten

ein hohes Risiko, ein Multiorganversagen zu entwickeln oder intrauterin zu versterben (Baschat et al. 2000).

Ungeklärt ist bis heute der optimale Entbindungszeitpunkt dieser Schwangerschaften (Romero et al. 2002): vor allem bei einem Gestationsalter vor 32/0 SSW müssen die Risiken der Frühgeburtlichkeit gegenüber den durch die hypoxischen Bedingungen einer fortgesetzten Schwangerschaftsverlängerung zu befürchtenden fetalen Organschäden abgewogen werden. Die Prognoseeinschätzung für die Neugeborenen ist schwer, da Feten mit einem ARED-Flow durch die geplante vorzeitige Entbindung zusätzlich zu der chronischen Perfusionsstörung durch die Risiken der Unreife belastet sind. Es ist also aus praktischen – aber auch aus grundlagenwissenschaftlichen – Gesichtspunkten heraus interessant zu prüfen, welche perinatalen Schäden Folgen der Unreife sind oder auf der Grundlage der Minderperfusion verstärkt oder ausgelöst werden.

Schwangerschaften mit ARED-Flow stellen ein seltenes und schweres Krankheitsbild dar, das mit einer sehr hohen perinatalen Mortalität und Morbidität einhergeht. Durch die niedrige Inzidenz gehören die betroffenen Schwangerschaften zu einem selektionierten Hochrisikokollektiv, das nur an Perinatalzentren mit einer höheren Fallzahl betreut wird. Im Rahmen einer prospektiven Studie wurde in der Abteilung Pränatale Diagnostik und Therapie der Universitätsfrauenklinik der Charité unter der Leitung von Prof. Dr. R. Bollmann die Hochrisikogruppe der Schwangerschaften mit ARED-Flow untersucht und gezielt entbunden. Zunächst sollte die Studie Aufschluss darüber geben, wie die Prognose einer Schwangerschaft mit ARED-Flow in der A. umbilicalis nach Erreichen der theoretischen Lebensfähigkeit mit 24/0 SSW einzuschätzen ist. Die vorliegende Arbeit zeigt die Ergebnisse der Untersuchung von 60 Schwangerschaften mit ARED-Flow in den Jahren zwischen 1995 und 1999. Der Verlauf dieser Schwangerschaften und das fetal outcome wurden ausgewertet. Des Weiteren wurde das fetal outcome der lebendgeborenen Feten mit ARED-Flow in Abhängigkeit von dem bei der Entbindung erreichten Schwangerschaftsalter und im Vergleich zu einer nach Schwangerschaftswochen gematchten Kontrollgruppe normgewichtiger Frühgeborener untersucht, um eventuelle Unterschiede in der Mortalität und Morbidität zu finden.

## 2 Theoretische Grundlagen und pathophysiologische Zusammenhänge

### 2.1 Gefäßversorgung in der Schwangerschaft

#### 2.1.1 Uteroplazentare Gefäße

Die Gefäßversorgung des Uterus und der Plazenta erfolgt über die Aa. uterinae und die Aa. ovaricae, die im Bereich des Uterus über Anastomosen verbunden sind. Aus ihnen entspringen die Aa. arcuatae oder Arkadenarterien, die sich innerhalb der Uteruswand (Ramsey und Harris 1966) befinden. Sie sind durch viele Anastomosen miteinander verbunden und geben die Radialarterien (Aa. radiales) ab, die das Myometrium radiär durchdringen. Die Radialarterien teilen sich auf in die Basalarterien (Aa. basales), die zum basalen Endometrium ziehen, und in die endometrial und dezidual gelegenen Spiralarterien (Aa. spirales).

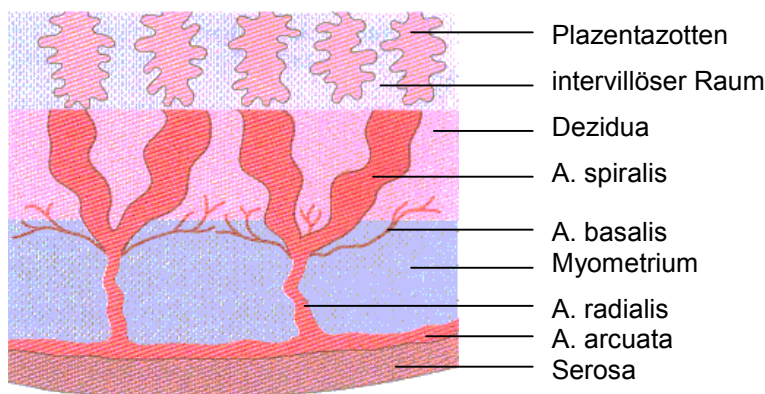


Abb. 1: Uteroplazentares Gefäßsystem mit physiologischer Dilatation der Spiralarterien (aus „Sonographische Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe“, Band 2, Hrsg.: E. Merz)

Während der physiologischen Plazentation kommt es durch invasives Eindringen von Trophoblastzellen zu einer zunehmenden Dilatation der Spiralarterien, die in zwei Phasen abläuft. Im I. Trimenon findet die Gefäßdilatation zunächst in den dezidualen Bereichen der Spiralarterien statt, im II. Trimenon auch in den endometrialen und myometrialen Segmenten. Dabei wird das Endothel der Spiralarterien mit Trophoblastzellen ausgekleidet, die muskuloelastische Media abgebaut und durch das die Trophoblastzellen umgebende Fibrinoid ersetzt. Diese physiologischen Veränderungen führen zu einem Wegfall der maternalen vasomotorischen Kontrolle, so dass das Lumen der Spiralarterien in Richtung Plazenta erweitert

wird und nicht mehr eng gestellt werden kann (Brosens et al. 1967, Robertson et al. 1986).

Die Spiralarterien münden offen in den intervillösen Raum, in dem das mütterliche Blut die Oberfläche der Plazentazotten umspült, um den Stoff- und Gasaustausch zu gewährleisten. Jede Spiralarterie trifft dabei auf ein Plazenton, das die kleinste Strömungseinheit innerhalb des Plazentaparenchyms darstellt. Die folgende Abb. soll die intervillöse Hämodynamik innerhalb eines solchen Plazentons verdeutlichen. Das mütterliche Blut aus der Spiralarterie (rot) umspült die Oberfläche des Zottenbaumes (rosa). Der fetomaternal Stoff- und Gasaustausch erfolgt an den reifen Intermediär- und Terminalzotten. Das Sauerstoff- und nährstoffarme venöse Blut (blau) verlässt das Plazenton, indem es von dem einströmenden maternalen Blut in die Endometriumvenen, die in der Decidua basalis liegen, gedrückt wird (Beck 1982).

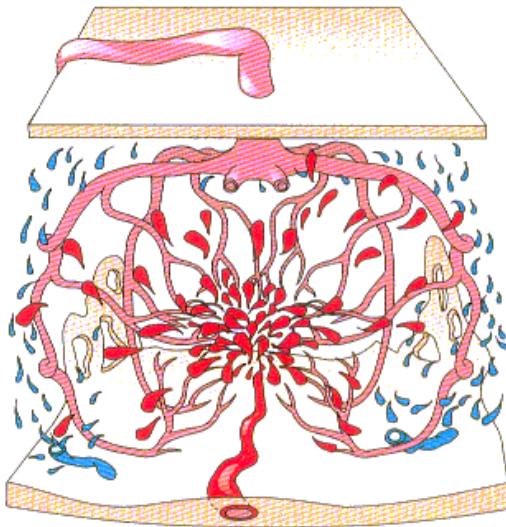


Abb. 2: Intervillöse Hämodynamik innerhalb eines Plazentons (aus „Sonographische Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe“, Band 2, Hrsg.: E. Merz).

Die uteroplazentaren Gefäße passen sich den Bedürfnissen der Schwangerschaft durch Zunahme ihrer Weite an, die Aa. uterinae nehmen um das 1,5 bis 3-fache, die retroplazentaren Aa. arcuatae um das 10-fache und die Spiralarterien um das 30-fache zu (Vetter 1991). Der Dopplersonographie gut zugänglich sind die beiden Aa. uterinae, die das Geschehen in der Uteruswand und weiter bis zur Öffnung der Spiralarterien in den intervillösen Raum repräsentieren.

### 2.1.2 Fetoplazentare Gefäße

Der größte Teil des fetoplazentaren Gefäßgebietes liegt außerhalb des Feten. Die beiden Nabelschnurarterien entspringen den fetalen Aa. iliacae. Im Normalfall verlaufen sie helixartig gewunden über eine Distanz von 25-140 cm durch die Amnionhöhle zur Plazentaoberfläche. Während ihnen Nerven oder elastische Fasern fehlen, weisen sie eine stark entwickelte Muskulatur und quellbereite Endothelzellen auf, die nach der Geburt einen schnellen Gefäßverschluss gewährleisten können. Die Aa. umbilicales teilen sich in Chorionplattengefäße auf, die wiederum ihrerseits Stammzottengefäße abgeben. Aus jeder zentralen Stammzotte mit jeweils einer Arterie und Vene entspringt einer der bis zu 50 Zottenbäume. Die Blutströmung der Aa. umbilicales repräsentiert den Plazentakreislauf bis zu den Zottenkapillaren. Der Blutrückfluss erfolgt über die nichtpaarige Nabelschnurvene (V. umbilicalis), die intraabdominal in den Ductus venosus des Feten mündet (Vetter 1991).

In der normal verlaufenden Schwangerschaft kommt es wegen der zunehmenden Differenzierung und Reifung der plazentaren Zotten und des fetoplazentaren Gefäßbettes zu einer Verminderung des Gesamtwiderstandes in der Plazenta und damit zu einer Zunahme der diastolischen Durchblutung in den Aa. umbilicales. Die Embryogenese findet zunächst in einer hypoxischen Umgebung statt, da die Trophoblastenhülle den Eintritt von maternalem Blut verhindert. Die Entwicklung des plazentaren Zottenbaums beginnt mit Ausbildung der Primärzotten, die durch Aussprossung des Trophoblasten entstehen. Aus den Primär- entwickeln sich die Sekundärzotten und nach Ausbildung von Kapillaren die Tertiärzotten. Aus den Tertiärzotten gehen zunächst die mesenchymalen Zotten hervor, aus denen sich die unreifen Intermediärzotten entwickeln. Die plazentare Barriere zum mütterlichen Blut hin wird zwischen der 8. bis 12. SSW allmählich durchbrochen, was auf das invasive Eindringen von Trophoblastzellen in die Spiralarterien zurückzuführen ist. Die plazentare Sauerstoffspannung steigt folglich an, wodurch die durch Wachstumsfaktoren induzierte Phase der Angiogenese einsetzt. Histologisch zeigt sich diese Phase in den unreifen Intermediärzotten, die durch einen Anstieg der Kapillardichte mit Ausbildung von Verzweigungen gekennzeichnet sind. Von den Intermediärzotten gehen erneut mesenchymale Zotten aus, aus denen sich bis zur 24. SSW die Stammzotten ausbilden. In den Stammzotten kommt es zur Transformation von zentralen Kapillaren zu Arteriolen und Venolen unter Rückbildung von peripheren Kapillaren. Durch weitere Differenzierung der Stammzotten entwickelt sich nach und nach der plazentare Zottenbaum. Ab der 24. SSW bringen die mesenchymalen Zotten zusätzlich reife Intermediärzotten hervor, die durch lange, unverzweigte Kapillaren charakterisiert sind. In dieser

Phase kommt es zu einer Angiogenese ohne Ausbildung von Gefäßverzweigungen. Indem das Längenwachstum der Kapillaren das der Zotten selbst übertrifft, werden aus den reifen Intermediärzotten die für den Gasaustausch essentiellen Terminalzotten. Die Bildung von Terminalzotten tritt exponentiell im 3. Trimenon auf. Deren Kapillaren sind von dem mütterlichen Blut nur durch eine dünne Schicht des Syncytiotrophoblasten getrennt und bringen das fetale Blut sehr nah an den intervillösen Raum heran. Dadurch wird ein optimaler Gas- und Nährstoffaustausch zwischen mütterlichem und fetalem Blut gewährleistet, der für ein schnelles fetales Wachstum essentiell ist (Kingdom et al. 2000).

### **2.1.3 Fetale Gefäße**

Mit dem Ductus venosus (Arantii), dem Foramen ovale und dem Ductus arteriosus (Botalli) hat der fetale Kreislauf 3 große Kurzschlussverbindungen. Ungefähr 50% des sauerstoffreichen Blutes aus der V. umbilicalis wird über den Ductus venosus direkt zum Herzen geleitet. Sein Ursprung liegt vor der Vereinigung der an dieser Stelle nach horizontal abknickenden V. umbilicalis mit den Portalvenen der Leber. Er verläuft dann in direkter Verlängerung der V. umbilicalis steil ansteigend zum Herzen hin, wo er kurz vor dem rechten Vorhof in die V. cava inferior zusammen mit den hepatischen Venen einmündet. Dabei kommt es zu keiner Vermischung des sauerstoffreichen aus dem Ductus venosus stammenden Blutes mit dem geringer oxygenierten Blut aus der distalen V. cava inferior, was durch eine bevorzugte Blutströmung in Richtung Foramen ovale bedingt ist (Hecher 1997b). Über das Foramen ovale, das zwischen den beiden Vorhöfen liegt, gelangt das sauerstoffreiche Blut direkt und unter Umgehung des Lungenkreislaufes zu den dem linken Herzen über die Aorta ascendens nachgeschalteten Stromgebieten mit den Versorgungsgebieten Myocard, Kopf, Hals und obere Extremitäten. Funktionell kommt es durch zwei der oben genannten Kurzschlussverbindungen zu einer Parallelschaltung des linken und rechten Herzkreislaufes mit nahezu vollständigem Druckausgleich auf der Ebene der Vorhöfe: Durch den Ductus arteriosus, der den Truncus pulmonalis mit der Aorta descendens verbindet und durch das Foramen ovale, das den Kurzschluss zur Aorta ascendens darstellt.

Der periphere Widerstand des über den Ductus arteriosus und der Aorta descendens dem rechten Herzen nachgeschalteten Stromgebietes in Nabelschnur und Plazenta ist normalerweise kleiner als der periphere Widerstand des über die Aorta ascendens dem linken Herzen nachgeschalteten Stromgebietes. Daraus resultiert ein größeres Schlag- und Herzzeitvolumen des rechten



Ventrikels gegenüber dem linken.

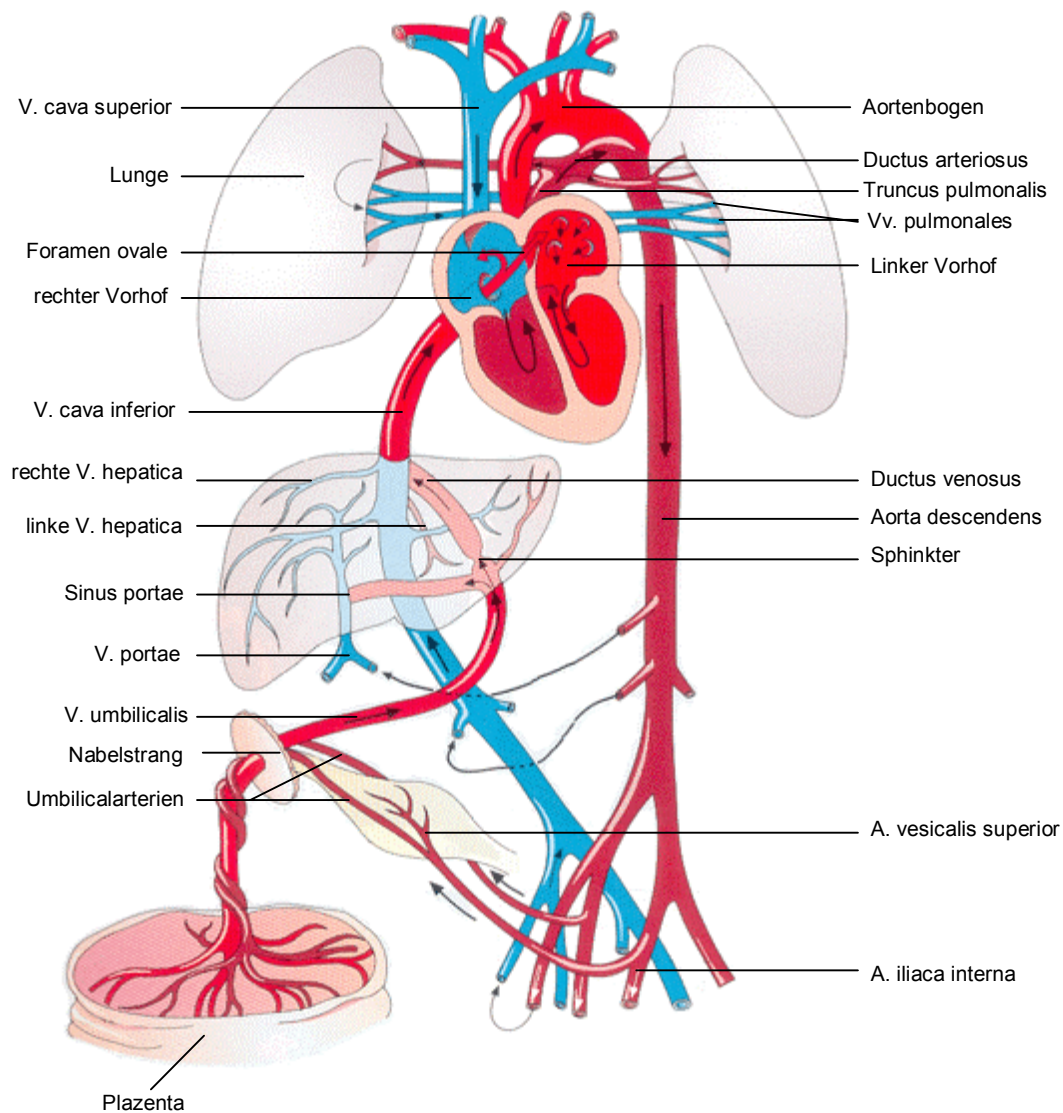


Abb. 3: Fetalter Kreislauf (aus „Sonographische Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe“, Band 2, Hrsg.: E. Merz)

## 2.2 Pathologische Hämodynamik

### 2.2.1 Uteroplazentare Gefäße bei intrauteriner Wachstumsretardierung und Präeklampsie

Schwangerschaften, die durch eine Präeklampsie oder eine intrauterine Wachstumsretardierung charakterisiert sind, scheinen eine inadäquate maternale vaskuläre Antwort auf die Plazentation zu haben. Diese Schwangerschaften gehen mit morphologischen Veränderungen im

fetoplazentaren Gefäßbett einher, die sich in einer unzureichenden Trophoblastinvasion in Dezidua und Myometrium zeigen. Vaskuläre Veränderungen bleiben nur auf deziduale Segmente der uteroplazentaren Gefäße beschränkt. Daher behalten die myometrialen Segmente der Spiralarterien ihre muskuloelastische Architektur, durch die ihnen die Möglichkeit erhalten bleibt, auf vasomotorische Einflüsse zu antworten (Brosens et al. 1967, Khong et al. 1986). Die Folge ist eine unvollständige Lumenerweiterung der Spiralarterien, die zu einer Beeinträchtigung der uteroplazentaren Durchblutung führt. Die gestörte Plazentation tritt bereits im ersten und zweiten Trimenon der Schwangerschaft auf, also sehr viel früher als Komplikationen der IUGR oder der Präeklampsie in Erscheinung treten.

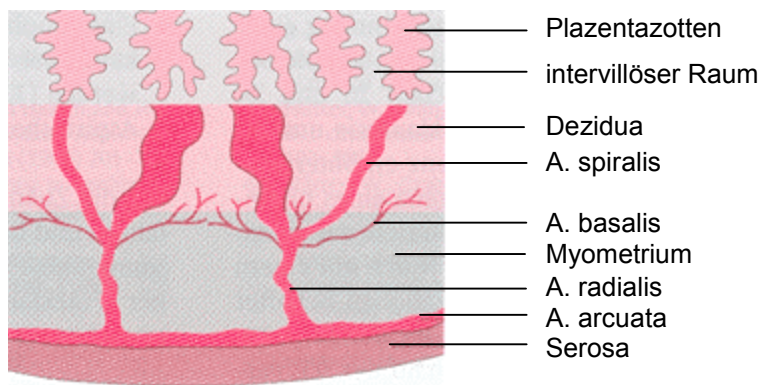


Abb. 4: Pathologisches uteroplazentares Gefäßsystem mit teilweise fehlender Dilatation der Spiralarterien bei Präeklampsie und/oder intrauteriner Wachstumsretardierung (aus „Sonographische Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe“, Band 2, Hrsg.: E. Merz)

Die Spiralarterien weisen häufig typische pathohistologische Merkmale wie eine endotheliale Disruption, eine Intimaverdickung sowie atheromatoseähnliche Schädigungen bis hin zu vollständigen Gefäßobliterationen auf. Atheromatoseartige Läsionen von ähnlicher Morphologie fanden sich in den Spiralarterien sowohl in normotensiven als auch in hypertensiven Schwangerschaften mit IUGR. Es zeigte sich keine Arteriopathie, die spezifisch für Präeklampsie war (Sheppard und Bonnar 1981). Khong beschrieb 1986 nach histologischen Untersuchungen von Plazenten, dass die Spiralarteriendurchmesser bei Schwangerschaften mit intrauteriner Wachstumsretardierung und Präeklampsie nur 40% derjenigen von gesunden Schwangerschaften betragen.

### **2.2.2 Fetoplazentare Gefäße bei intrauteriner Wachstumsretardierung, Präeklampsie und ARED-Flow**

Sowohl bei Schwangerschaften mit intrauteriner Wachstumsretardierung als auch bei Schwangerschaften mit Präeklampsie konnten eine Zunahme von multiplen Infarzierungen und eine Abnahme des plazentaren Parenchyms und der Zottenbaumoberfläche beobachtet werden (Boyd und Scott 1985). Plazenten von Schwangerschaften mit ARED-Flow in der A. umbilicalis wiesen Terminalzotten auf, die histologisch ein Muster der gestörten Zottenreifung zeigten. Sie waren schlanker, länger, weniger verzweigt und weniger kapillarisiert (siehe Abb. 37, oben) als Terminalzotten in normalen Schwangerschaften (siehe Abb. 37, Mitte) (Krebs et al. 1996), wodurch eine erhebliche Herabsetzung der fetoplazentaren Durchblutung bedingt war. Normalerweise kommt es bei einer durch Hypoxie gekennzeichneten uteroplazentaren Minderdurchblutung – wie sie in Schwangerschaften mit IUGR und/oder Präeklampsie vorliegt – zu einer gesteigerten und verzweigten Kapillarisation von Plazentazotten, was im Tierversuch bestätigt werden konnte (Scheffen et al. 1990). Ein ähnliches Bild boten Plazenten von Schwangerschaften mit spät einsetzender Wachstumsretardierung mit positiven enddiastolischen Flow in der A. umbilicalis, mit späterer erst um den Entbindungstermin auftretender Präeklampsie, mit fetaler Makrosomie oder mit maternaler Anämie. Es fanden sich signifikant mehr Terminalzotten im Vergleich zu normalen Schwangerschaften und zu Schwangerschaften mit ARED-Flow. Außerdem zeigten die Terminalzotten eine netzartige Anordnung von Kapillaren und waren stark verzweigt. (siehe Abb. 37, unten) (Todros et al. 1999).

### **2.2.3 Fetale Gefäße bei intrauteriner Wachstumsretardierung und Präeklampsie**

Die oben genannten Veränderungen der Terminalzotten bei ARED-Flow führen zu einem chronischen Sauerstoff- und Substratmangel. Aufgrund der chronischen Hypoxämie kommt es beim Feten zu einer Umverteilung des Herzauswurfs zugunsten der lebenswichtigen Organe Gehirn (Wladimiroff et al. 1987, van den Wijngaard et al. 1989, al Ghazali et al. 1989), Herz (Gembruch und Baschat 1996, Chaoui et al. 1996) und Nebennieren (Mari et al. 1996), deren arterielle Gefäße eine ausgeprägte Fähigkeit zur Autoregulation haben. Andererseits kommt es in den Gefäßen anderer Organe wie z. B. Lunge (Rizzo et al. 1996) und Nieren (Stigter et al. 2001) überwiegend zu einer Vasokonstriktion, die über das autonome sympathische Nervensystem und über das humorale System vermittelt wird (Gembruch 1996). Diese Veränderung bezeichnet man als Zentralisation des fetalen Kreislaufes. Anders ausgedrückt besteht eine Erhöhung der

Nachlast im Bereich der Umbilikalarterien und der Aorta descendens, die zu einer Umkehrung des Schlagvolumenverhältnisses von rechtem zu linkem Ventrikel und damit des Volumenflussverhältnisses von Aorta descendens zugunsten der Aorta ascendens führen (Reed et al. 1987). Im Extremfall kommt es durch einen Rückstauereffekt mit Shuntumkehr zu einer Rückwärtsströmung in der A. umbilicalis und der Aorta (Reverse Flow).

Diese Phase stellt eine fetale Kompensation auf das verminderte Sauerstoff- und Substratangebot dar, die über längere Zeit – unter Umständen Wochen – bestehen bleiben kann. Wird die Diskrepanz zwischen dem Sauerstoffangebot und dem -bedarf zu groß, kommt es zur Phase der hämodynamischen Dekompensation. Sie geht mit einer kardialen Insuffizienz mit Abfall des Herzauswurfs und einer metabolischen Azidose einher und lässt sich anhand von pathologischen venösen Dopplerbefunden erkennen (Hecher et al. 1995b, Rizzo et al. 1995). Im CTG können sich pathologische Veränderungen wie das Auftreten von späten Dezelerationen und/oder im Falle der Anwendung des computerisierten Oxford-CTG eine Abnahme der Mikrofluktuation unter 3 Millisekunden zeigen (Dawes et al. 1992, Hecher et al. 1997a). In dieser Phase besteht für den Feten ein hohes Risiko für die Entwicklung von Organschäden bis hin zum intrauterinen Fruchttod (Baschat et al. 2000).

## **2.3     *Intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR)***

### **2.3.1     Definition**

Eine intrauterine Wachstumsretardierung (Intrauterine Growth Restriction, IUGR) liegt vor, wenn der Fet sein determiniertes Wachstumspotential nicht voll ausschöpfen kann (Goldenberg und Cliver 1997). IUGR-Feten gehören zu einer Untergruppe von Kindern, die für das jeweilige Gestationsalter zu klein sind (Small for Gestational Age, SGA). Zur Diagnose der SGA-Kinder wird das fetale sonographisch geschätzte Gewicht bzw. das Geburtsgewicht entsprechend dem jeweiligen Gestationsalter herangezogen, das unterhalb der 10. Perzentile in den Standardgewichtskurven liegt. Das sonographisch geschätzte fetale Gewicht wird dabei durch biometrische Parameter wie den biparietalen Durchmesser, den Abdomenumfang, die Femur- und Humeruslänge anhand von Formeln ermittelt. Weil dadurch auch Messfehler in die Berechnung einfließen, wird empfohlen die einzelnen Messparameter direkt zur Einschätzung eines SGA zu verwenden. Dabei gibt es für die untere Normgrenze der einzelnen Messparameter bisher keinen Konsens, meist wird die 5. Perzentilkurve, aber auch die 3. oder 10. angegeben.

Etwa die Hälfte der SGA-Kinder sind konstitutionell zu klein, aber sie schöpfen ihr Wachstumspotential voll aus. Die andere Hälfte sind IUGR-Feten, die durch genetische und/oder äußere Ursachen ihr Wachstumspotential nicht voll ausschöpfen und ein erhöhtes Risiko für peripartale Komplikationen, für perinatale Mortalität und für Kurz- und Langzeitmorbidity haben. Gründe dafür sind u. a. die intrauterine Hypoxämie, die Frühgeburtlichkeit und neonatale Komplikationen. IUGR-Feten kommen in 3-5% aller Geburten vor (Gembruch et al. 2001). Da die IUGR am häufigsten durch eine plazentare Perfusionsstörung verursacht wird, ist die Dopplersonographie die beste Methode zur Differenzierung der IUGR-Feten von den SGA-Feten. Schwangerschaften von IUGR-Feten zeigen dabei pathologische Dopplerbefunde, während Schwangerschaften der konstitutionell zu kleinen SGA-Feten unauffällige Dopplerparameter aufweisen (Marsal 2002).

### **2.3.2 Formen und Ursachen der IUGR**

Bei der IUGR unterscheidet man nach dem sonographisch erkennbaren Wachstumsverlauf zwei Formen:

1. die symmetrische, proportionierte oder hypoplastische Wachstumsretardierung und
2. die asymmetrische, disproportionierte oder hypotrophe Wachstumsretardierung.

Bei der symmetrischen Wachstumsretardierung zeigt sich bereits im frühen 2. Trimenon, dass Kopf- und Abdomenparameter für das Gestationsalter zu klein sind. Diese Form der Wachstumsretardierung ist am ehesten auf eine früh in der Schwangerschaft aufgetretene Störung zurückzuführen. Ursachen sind häufiger chromosomale Aberrationen und Infektionen (u. a. Zytomegalie), aber auch fetale Fehlbildungen oder exogene Noxen (u. a. Alkohol, Heroin, ionisierende Strahlen).

Die meisten IUGR-Feten zeigen jedoch eine asymmetrische Wachstumsretardierung, bei der es meist erst im späten 2. oder im 3. Trimenon zu einer verzögerten Rumpfentwicklung kommt, während der Kopf und die Körperlänge normal oder nur geringfügig weniger als normal entwickelt sind. Die häufigste Ursache für eine asymmetrische Wachstumsretardierung ist eine uteroplazentare Perfusionsstörung mit oder ohne Präeklampsie, seltenere Ursachen sind maternale Risikofaktoren wie arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen, Mangelernährung, Stoffwechselstörungen und Nikotinabusus. Übergänge der beiden Formen ineinander sind möglich, sie spiegeln mehr den Zeitpunkt des Beginns der

Wachstumsretardierung als die Ätiologie wider.

### **2.3.3 Prognose**

Die intrauterine Wachstumsretardierung geht mit einem deutlich erhöhten Risiko für Mortalität sowie für Kurz- und Langzeitmorbidity einher. Die Prognose hängt sowohl von der Schwere als auch vom Zeitpunkt des Beginns der Wachstumsretardierung ab, so verläuft die frühe symmetrische Form meist schwerer als die später einsetzende asymmetrische Form (Schneider 1999). Da die symmetrische Form häufiger mit einer chromosomalen Aberration assoziiert ist, wird bei früher Diagnose einer IUGR eine fetale Chromosomendiagnostik empfohlen. Sonographisch fällt in diesen Fällen häufig eine Wachstumsretardierung mit normaler bis erhöhter Fruchtwassermenge und unauffälligen Dopplerparametern auf (Snijders et al. 1993).

Pathophysiologisch liegt der häufigeren asymmetrischen Wachstumsretardierung meist die uteroplazentare Perfusionsstörung zugrunde, die wegen des limitierten Substratangebotes insbesondere im Rumpfbereich zu vermindertem Wachstum und bezüglich des eingeschränkten Sauerstoffangebotes zu einer chronischen Hypoxämie mit verändertem fetalen Stoffwechsel führen kann (Pardi et al. 1987, Nicolaides et al. 1989).

Aufgrund einer kompensatorischen Umverteilung des fetalen Blutflusses zugunsten von Gehirn, Herz und Nebennieren auf Kosten anderer Organe wie z. B. Lunge und Nieren kommt es zu Veränderungen, die sonographisch erfasst werden können: Durch die Minderperfusion der Nieren kann es durch die verminderte Produktion von fetalem Urin zu einem Oligohydramnion oder Anhydramnion kommen (Arduini und Rizzo 1991). Die Darmschlingen können sonographisch hyperechogen erscheinen, was in diesen Fällen ebenfalls Ausdruck der Hypoxämie sein kann (Hill et al. 1994). Der Fet reagiert in dieser Phase mit einer Verminderung der Körper- und Atembewegungen. Die sonographische Beurteilung der Körper- und Atembewegungen gehört neben der Messung der Fruchtwassermenge als Amnion-Fluid-Index und dem Non-Stress-Test der Kardiotokographie zum „Biophysikalischen Profil“ (Manning 1999). Das Biophysikalische Profil wird in Kombination mit der Dopplersonographie zur Überwachung von IUGR-Feten eingesetzt (Baschat et al. 2001a).

Das Risiko für perinatale Komplikationen ist bei Schwangerschaften mit IUGR deutlich erhöht. Wegen der chronischen Hypoxämie kann es einerseits sub partu leicht zu einer fetalen Notsituation kommen, die eine operative Entbindung erforderlich macht. Andererseits muss bei

einer bekannten schweren IUGR zur Vermeidung einer fetalen Notsituation eine geplante Entbindung durch Sectio caesarea durchgeführt werden. Dieses Vorgehen zieht unmittelbar Frühgeburten mit all ihren Folgen nach sich.

#### **2.3.4 Morbidität von unreifen Frühgeborenen mit IUGR und ARED-Flow**

Zur Kurzzeitmorbidität von Feten mit IUGR und ARED-Flow zählen u. a. die intrauterine Hypoxie, das Atemnotsyndrom (RDS, Respiratory Distress Syndrome), die nekrotisierende Enterocolitis, peri- und intraventrikuläre Hämorrhagien (Bernstein et al. 2000) und die Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie (Gortner et al. 1999). Die Langzeitmorbidität betrifft vor allem die neurologische und intellektuelle Entwicklung, die bei Feten mit hypoxämiebedingter Umverteilung des Blutflusses reduziert sein kann (Scherjon et al. 2000, Skrablin et al. 2000, Ley et al. 1996a, Ley et al. 1996b). Außerdem besteht für IUGR-Feten ein hohes Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung, einer arteriellen Hypertonie, eines Diabetes mellitus Typ II und eines metabolischen Syndroms (Barker 1997).

##### **2.3.4.1 Bronchopulmonale Dysplasie**

Die bronchopulmonale Dysplasie – in der Literatur meist als „Chronic lung disease“ bezeichnet – ist ein schweres Krankheitsbild, das mit der Überlebensfähigkeit immer unreiferer Frühgeborener, die durch die moderne Neugeborenenintensivpflege erreicht wurde, assoziiert ist. Erstmals wurde es 1967 von Northway et al. beschrieben. Unter der bronchopulmonalen Dysplasie wird eine chronische Atemwegserkrankung mit charakteristischen radiologischen Veränderungen und eine Abhängigkeit von Sauerstoff und/oder Beatmung über den 28. Lebenstag hinaus verstanden (Hansen et al. 1993, Palta et al. 1991). Einen höheren Vorhersagewert für die pulmonale Langzeitmorbidität bei Frühgeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht hat jedoch eine 2. Definition, bei der von einer Sauerstoffabhängigkeit bzw. Beatmungsnotwendigkeit mit 36 Wochen postmenstruellen Alters ausgegangen wird (Shennan et al. 1988). Als prädisponierende Faktoren wurden ein Gestationsalter vor 28/0 SSW, eine Ateminsuffizienz mit künstlicher Beatmung, ein Barotrauma – dabei insbesondere interstitielles Emphysem und Pneumothorax – ein persistierender Ductus arteriosus, eine Infektion mit Ureaplasma urealyticum und eine familiäre Asthmabelastung angesehen (Obladen 1995). Neuere Studien zeigen, dass IUGR-Frühgeborene vor 32/0 SSW gegenüber einer normgewichtigen

Kontrollgruppe ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie haben, obwohl das Risiko für ein Atemnotsyndrom in der SGA-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe nicht erhöht ist (Gortner et al. 1999, Reiss et al. 2003). Pathophysiologisch finden sich im Frühstadium exsudative Reaktionen mit Lungenödem, später proliferative Veränderungen der Alveolen, Alveolargänge, Septen und Bronchiolen. Diese gehen mit einem erhöhten Lungengefäßwiderstand einher, der zum Cor pulmonale führen kann. Des Weiteren können eine bronchiale Hyperreagibilität und eine Disposition zum Asthma bronchiale bestehen. Die Mortalität einer bronchopulmonalen Dysplasie liegt zwischen 10 und 25%, wobei die meisten Todesfälle nach der Neonatalperiode vorkommen (Obladen 1995).

#### ***2.3.4.2 Atemnotsyndrom***

Als infantiles Atemnotsyndrom (RDS, Respiratory Distress Syndrome) wird der Mangel an pulmonalem Surfactant bezeichnet. Surfactant setzt die Oberflächenspannung in den Alveolen herab und wirkt damit dem expiratorischen Alveolarkollaps entgegen. Bei Surfactantmangel kann es zu einer herabgesetzten Lungencompliance, einer eingeschränkten alveolären Ventilation, einer Verminderung der funktionellen Residualkapazität, zu vermehrten intrapulmonalen Shunt, zu kardialen Rechts-links-Shunt und zu einer Verminderung der pulmonalen Kapillarperfusion kommen. In Folge dessen können eine Hypoxie und Azidose auftreten, durch die wiederum – im Sinne eines Circulus vitiosus – die Neubildung von Surfactant behindert wird. Bis zu 10% aller Frühgeborenen und bis zu 50% aller Frühgeborenen vor 30/0 SSW sind von einem Atemnotsyndrom betroffen (Obladen 1995). Frühere Studien fanden bei IUGR-Frühgeborenen gegenüber normgewichtigen Frühgeborenen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Atemnotsyndroms (Tyson et al. 1995, Ley et al. 1997). Neuere Studien konnten diese Beobachtung nicht bestätigen, das Risiko für die Entwicklung eines Atemnotsyndroms war in beiden Gruppen gleich hoch (Gortner et al. 1999, Reiss et al. 2003).

#### ***2.3.4.3 Nekrotisierende Enterocolitis***

Als nekrotisierende Enterocolitis wird eine hämorrhagisch-nekrotisierende und ulzerierende Entzündung des Dün- und Dickdarms – seltener auch des Magens und des Rektums – bezeichnet. Sie ist die häufigste normalerweise zu operierende Erkrankung im Neugeborenenalter, betroffen sind 1-2% aller Frühgeborenen. Prädisponiert sind unreife Neugeborene mit



Atemstörungen, Rechts-links-Shunt oder Herzfehlern. Begünstigende Faktoren sind eine intestinale Minderperfusion, Hypoxie, Azidose, erhöhte Viskosität des Blutes und die herabgesetzte Infektabwehr der Frühgeborenen. Im fortgeschrittenen Stadium kann die nekrotisierende Enterocolitis zu einer Durchwanderungsperitonitis, Gangrän, Darmperforation, Sepsis, metabolischen Azidose, disseminierten intravasalen Gerinnung und Ateminsuffizienz führen (Obladen 1995). Hackett et al. (1987) fanden ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer nekrotisierenden Enterocolitis bei Feten mit IUGR im Falle des Vorliegens eines ARED-Flow in der fetalen Aorta. Auch eine weitere Untersuchung (Malcolm et al. 1991) ergab eine enge Assoziation zwischen ARED-Flow in der A. umbilicalis und der Entwicklung einer nekrotisierenden Enterocolitis.

#### ***2.3.4.4 Peri- und intraventrikuläre Hämorrhagie und periventrikuläre Leukomalazie***

Die peri- und intraventrikuläre Hämorrhagie und die periventrikuläre Leukomalazie des Frühgeborenen zwischen 24/0 und 34/0 SSW werden als Prognoseparameter für ein schlechtes neurologisches outcome angesehen. Klinisches Äquivalent für beide Erkrankungen ist die spastische Zerebralparese, bei der es häufig zu einer Lähmung der unteren Extremitäten kommt (Hentschel et al. 2001). Etwa 20% der Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500g erleiden eine Hirnblutung (peri- und intraventrikuläre Hämorrhagie). Besonders betroffen sind Frühgeborene vor 32/0 SSW. 80 bis 90 % der Blutungen bei Frühgeborenen beginnen in der subependymalen Keimschicht. Auf Grund von Ultraschallbefunden lassen sich diese Blutungen nach Papile et al. (1978) in 4 Schweregrade einteilen: Grad I: subependymale Blutung, Grad II: < 50% Füllung der Seitenventrikel, Grad III: > 50% Füllung der Seitenventrikel und Erweiterung beider Seitenventrikel, Grad IV: Ventrikelblutung und intrazerebrale Blutung. Die Prognose ist abhängig vom Schweregrad der Blutung, der Entwicklung eines Hydrozephalus und begleitender hypoxischer Schädigung (Obladen 1995). Peri- und intraventrikuläre Hämorrhagien Grad III und IV sind mit einer hohen Letalität (40 bis 60%) verbunden.

Als periventrikuläre Leukomalazie wird eine hypoxisch-ischämische Hirnschädigung bezeichnet, bei der es zu fokalen Läsionen, Infarkten und Zysten der periventrikulären weißen Substanz kommt. Die periventrikuläre Leukomalazie des Frühgeborenen kann charakteristisch zu einer spastischen Diplegie und zu intellektuellen Störungen führen (Obladen 1995).

## **2.4    *Präeklampsie***

### **2.4.1    Definition und Symptome**

Die Präeklampsie ist definiert durch eine in der Schwangerschaft nach 20 SSW erstmalig auftretenden arteriellen Hypertonie mit Werten  $\geq 140/90$  mmHg in Kombination mit einer Proteinurie  $> 0,3$  g / 24 Stunden (Higgins et al. 2001). Sie gehört zu den hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen, die weltweit zu den häufigsten Ursachen der Müttersterblichkeit sowie der perinatalen Morbidität und Mortalität zählen. Weitere Symptome können sein: Ödeme, Kopfschmerzen, Sehstörungen (Augenflimmern), Hyperreflexie, Oberbauchbeschwerden und Hämokonzentration. Die Präeklampsie kann klinisch mit einer IUGR assoziiert sein (Harrington et al. 1999). Falls die Präeklampsie nicht erkannt und behandelt wird, kann es zu einer Eklampsie kommen, die sich durch generalisierte tonisch-klonische Krämpfe, Bewusstlosigkeit, Zyanose und Apnoe manifestiert. Allerdings können bei Auftreten einer Eklampsie prodromale Symptome wie eine Hypertonie oder eine Proteinurie auch fehlen (Rath et al. 1999).

### **2.4.2    HELLP-Syndrom**

Das HELLP-Syndrom wird als eine schwere Verlaufsform der Präeklampsie angesehen, die auch ohne arterielle Hypertonie oder Proteinurie einhergehen kann. Der Begriff HELLP-Syndrom ist ein Akronym für den Symptomenkomplex Hämolyse (hemolysis), erhöhte Leberenzyme (elevated liver enzymes) und Thrombozytopenie  $< 150000/\text{Mikroliter}$  (low platelet count). Das Syndrom tritt bei einer Präeklampsie in bis zu 15%, bei einer Eklampsie in bis zu 30 % der Fälle auf. Klinisches Leitsymptom ist der rechtsbetonte Oberbauchschmerz. Weitere Symptome sind Übelkeit, Kopfschmerzen und Sehstörungen. Das hohe mütterliche und kindliche Risiko ist vor allem durch nicht vorhersehbare Komplikationen bedingt, wie eine vorzeitige Plazentalösung, eine disseminierte intravasale Gerinnung, die Ruptur eines sukapsulären Leberhämatoms oder intrazerebrale Blutungen (Dürig 1997).

### **2.4.3    Risikofaktoren und Ursachen**

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Präeklampsie sind Erstgebärende, ein Alter über 40 Jahre, Mehrlingsschwangerschaft, Präeklampsie in der vorherigen Schwangerschaft, positive Familienanamnese (Mutter oder Schwester mit Präeklampsie), Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, chronischer arterieller Hypertonus, systemischer Lupus erythematodes, APC-

Resistenz, Protein-S-Mangel, Hyperhomocysteinämie, positive Antiphospholipidantikörper und positive Antikardiolipinantikörper (Steinhard et al. 1999).

Die primäre Ursache von Präeklampsie und Eklampsie wird in einer – wahrscheinlich durch eine aktivierte maternale Immunantwort verursachten – gestörten Trophoblastinvasion in die maternalen Spiralarterien gesehen, die eine endotheliale Dysfunktion mit Abnahme der uteroplazentaren Durchblutung zur Folge hat (Reister et al. 1999). Durch die verminderte Durchblutung von Uterus und Plazenta kann es zur Entwicklung einer intrauterinen Wachstumsretardierung kommen. Die endotheliale Dysfunktion drückt sich in einem Ungleichgewicht zwischen gefäßverengenden und –erweiternden Faktoren zugunsten der gefäßverengenden aus und führt zu Gefäßspasmen, Endothelschädigung, intravasaler Gerinnungsaktivierung und gestörter Mikrozirkulation von Zielorganen wie Gehirn, Leber und Nieren. Eine bei diesem Prozess bestehende schwerwiegende Beteiligung der Leber verursacht das HELLP-Syndrom (Wolf et al. 2001).

## **2.5 *Dopplersonographie in der Schwangerschaft***

### **2.5.1 Grundlagen der Dopplersonographie**

Seit über 30 Jahren wird die dopplersonographische Blutflussmessung in der medizinischen Diagnostik und seit Ende der 70er Jahre im pränatalen Ultraschall eingesetzt. Mit ihr wurde die Beurteilung der Hämodynamik in den uteroplazentaren, umbilikalen und fetalen Gefäßen und damit die frühzeitige Erkennung von fetalen Gefahrenzuständen ermöglicht. Die Messung der Blutstromgeschwindigkeit beruht auf dem so genannten Dopplereffekt, der erstmalig 1842 von dem österreichischen Physiker Christian Johann Doppler beschrieben und nach ihm benannt wurde: Bei Annäherung einer Schallquelle an einen ruhenden Beobachter nimmt die Frequenz des Tones zu, bei Entfernung ab. Es kommt zu einer relativen Frequenzverschiebung. Frequenzverschiebungen treten auch dann auf, wenn Schallsender und -empfänger sich in Ruhe befinden und der Schall über einen sich bewegenden Reflektor umgelenkt wird. Dies geschieht beim Gefäßdoppler: Die von einem Ultraschallsender ausgehenden Schallwellen treffen auf korpuskuläre Elemente des Blutes, werden von diesen reflektiert und dadurch in ihrer Frequenz verändert.

Im Dopplersonogramm eines Gefäßes wird die zugehörige Blutströmung in ihrem Zeitverlauf repräsentiert. Bei der gepulsten Dopplersonographie sendet ein einziger Kristall alternierend

einen Schallimpuls und empfängt das reflektierte Echo. Dabei wird ein definiertes Dopplerfenster (=Sample volume) auf einen bestimmten Gefäßausschnitt eingestellt.

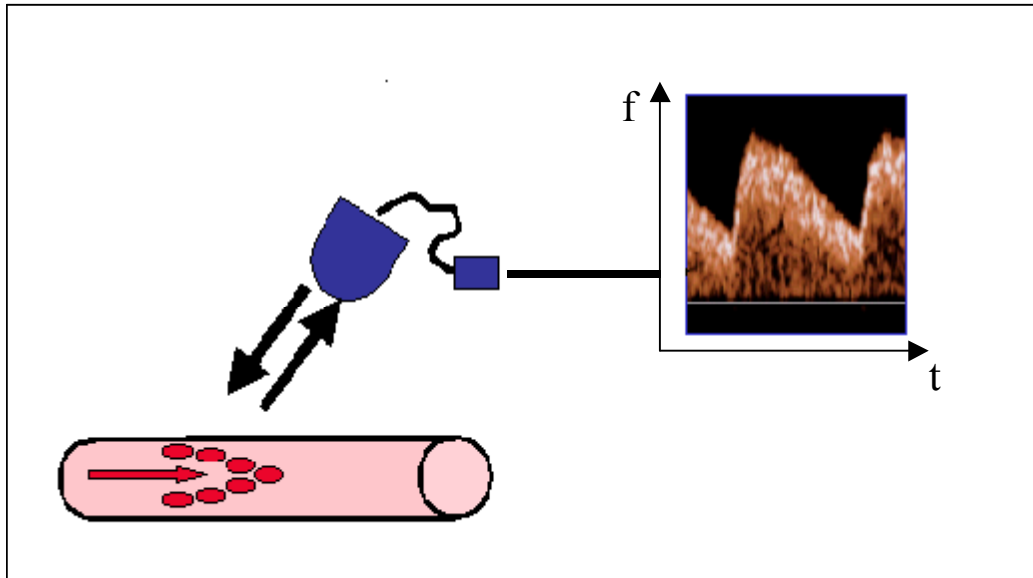


Abb. 5: Prinzip der gepulsten Dopplersonographie (f=Frequenz, t=Zeit)

Das Duplexsystem ist eine Kombination aus der gepulsten Dopplersonographie und einem konventionellen B-Bild und ermöglicht gleichzeitig, das zu untersuchende Gefäß darzustellen und die dopplersonographische Untersuchung durchzuführen. Die Entwicklung der farbkodierten Dopplersonographie erlaubt die Untersuchung kleinster Gefäßsysteme sowie die simultane Darstellung von Weichteilstrukturen und Blutbewegungen. Strömungen, die sich vom Schallkopf weg bewegen, werden blau, Strömungen, die sich zum Schallkopf hin bewegen, rot dargestellt.

Da die Erythrozyten im untersuchten Gefäß unterschiedlich schnell fließen, ergibt sich ein Spektrum von Dopplerfrequenzverschiebungen, deren zeitlicher Verlauf als Hüllkurve in einer zweidimensionalen Darstellung mit Doppler-Frequenz- und Zeitachse dargestellt wird (Vetter 1991). Durch eine Analyse der Hüllkurve kann die Blutströmung in einem Gefäß erfasst werden. Bei bekannter Winkeleinstellung (Insonationswinkel) erlaubt die Hüllkurve die Ermittlung des systolischen (S) und diastolischen Geschwindigkeitmaximums (D). Über die Zeit wird zusätzlich die mittlere Maximalgeschwindigkeit ( $V_{\text{mean}}$ ) bestimmt. Niedrige diastolische Geschwindigkeiten sind Ausdruck eines hohen, hohe diastolische Geschwindigkeiten eines niedrigen peripheren Gefäßwiderstandes.

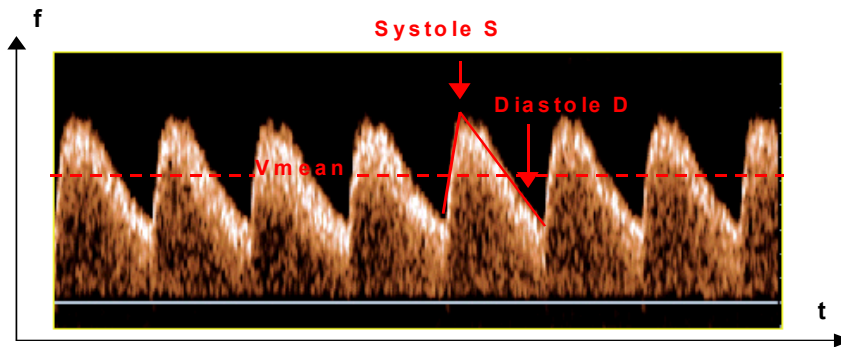


Abb. 6: Hüllkurve mit Darstellung der Systole (S), Diastole (D) und der mittleren Maximalgeschwindigkeit ( $V_{mean}$ ). Die helleren Punkte stellen den schnelleren Blutfluss dar, die dunkleren Punkte den langsameren ( $f$  = Frequenz,  $t$  = Zeit).

### 2.5.2 Pulsatilitäts-Index, Resistance-Index und S/D-Ratio

In der Beurteilung peripherer Gefäßwiderstände wurden zur qualitativen Auswertung der Hüllkurve und zur Vergleichbarkeit der Hüllkurven untereinander spezifische Indices entwickelt, da sich die absoluten Geschwindigkeiten in den meisten Fällen nicht bestimmen lassen. Dabei haben sich der Pulsatilitäts-Index (PI) (Gosling und King 1975), der Resistance-Index (RI) (Pourcelot 1974) und die S/D-Ratio (Stuart et al. 1980) bewährt.

Tab. 1: Dopplerindices

Index	Formel
Pulsatilitäts-Index (PI)	$S - D / V_{mean}$
Resistance-Index (RI)	$S - D / S$
S/D-Ratio	$S / D$

Der Resistance-Index (RI) errechnet sich aus der Differenz aus S und D, dividiert durch den Maximalwert S. Die S/D-Ratio spiegelt das Verhältnis zwischen systolischer und diastolischer Maximalgeschwindigkeit wider. Die Aussage der beiden Indices ist gleich. Bei hochpathologischen Dopplerwerten mit diastolischem Null- oder Rückwärtsfluss können diese Flussvermindierungen jedoch nicht mehr mit dem RI oder der S/D-Ratio ermittelt werden. In diesen Fällen muss der Pulsatilitäts-Index angewendet werden, der durch Subtraktion der maximalen diastolischen von der maximalen systolischen Geschwindigkeit, dividiert durch die durchschnittliche Maximalgeschwindigkeit berechnet wird,.

### 2.5.3 Dopplersonographie der uteroplazentaren Gefäße

Die Analyse von Blutströmungsgeschwindigkeiten in den Uterinarterien ermöglicht die Beurteilung der Impedanz, des Gesamtwiderstandes der uteroplazentaren Durchblutung (Campbell et al. 1983), der direkt mit dem Grad der Throphoblastinvasion in die mütterlichen Spiralarterien zusammenhängt. Durch die in der normalen Schwangerschaft zunehmende Gefäßdilatation kommt es zu einer Zunahme der Weite der Spiralarterien und damit zu einer Abnahme der Impedanz im uteroplazentaren Kreislauf. In der Hüllkurve drückt sich die Impedanz als systolisch-diastolische Geschwindigkeitsänderung aus und wird mit Hilfe der oben genannten Indices beschrieben. Zum Beispiel liegt in der normal verlaufenden Schwangerschaft der RI nach 20/0 SSW beinahe konstant bei 0,35 mit einem Maximalwert bei ca. 0,50 (Vetter 1991). Dies hat zur Folge, dass das normale Strömungsprofil der Aa. uterinae zwischen der 20.-40. SSW hohe systolische Strömungsgeschwindigkeiten aufweist, die über die Diastole nur leicht vermindert sind. Um die gesamte uteroplazentare Durchblutung zu erfassen, werden immer beide Aa. uterinae gemessen. Unterschiedliche Widerstände in den Aa. uterinae können auch Ausdruck einer lateralen Plazentalokalisation sein.

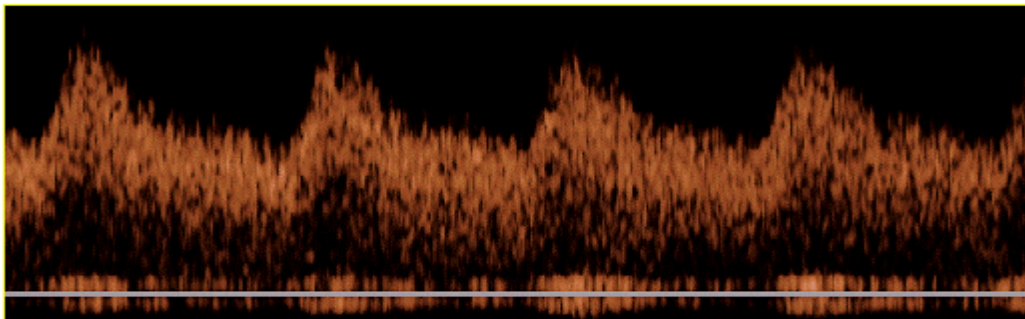


Abb. 7: Physiologisches Strömungsprofil der A. uterina nach 24 SSW

Bis zur Mitte der Schwangerschaft weist das physiologische Strömungsprofil der A. uterina neben hohen systolischen und niedrigen diastolischen Flussgeschwindigkeiten eine postsystolische Inzisur, den so genannten Notch auf. Diese Inzisur weist auf Pulsreflexionen hin, die Ausdruck der noch unvollständigen Trophoblastinvasion sind. Im weiteren Verlauf der normalen Schwangerschaft kommt es zu einer Zunahme der diastolischen Strömungsgeschwindigkeiten und nach spätestens 24/0 SSW zu einem Verschwinden der postsystolischen Inzisur (Fleischer et al. 1986, Thaler et al. 1990).

Ein darüber hinaus weiter bestehender postsystolischer Notch ist als Folge einer gestörten Trophoblastinvasion infolge einer ungenügenden Erweiterung der Spiralarterien und einer sich entwickelnden Minderperfusion des Uterus zu werten (Lees et al. 1997). Schwangerschaften mit fehlender Zunahme der diastolischen Strömungsgeschwindigkeiten und damit erhöhter Impedanz weisen eine erhöhte Rate an Präeklampsie, fetaler Wachstumsretardierung und fetaler Hypoxie auf (Trudinger et al. 1985).

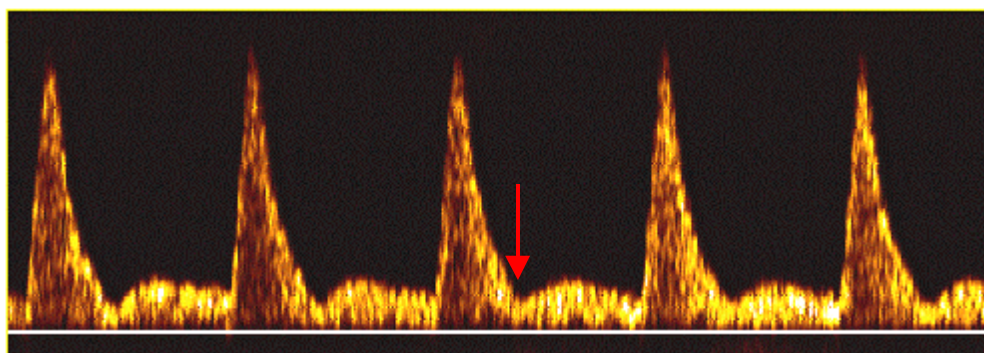


Abb. 8: Pathologisches Strömungsprofil der A. uterina mit erhöhter Impedanz und postsystolischem Notch, auf den der rote Pfeil hinweist

## 2.5.4 Dopplersonographie der fetoplazentaren Gefäße

### 2.5.4.1 *A. umbilicalis*

Die dopplersonographische Messung der Aa. umbilicales dient der Beurteilung der fetoplazentaren Hämodynamik. Die Hüllkurve der A. umbilicalis zeigt ein sägezahnartiges Profil, beurteilt wird die systolisch-diastolische Variabilität. Entsprechend einer zunehmenden Zottenreifung und einer Reduktion des peripheren Gefäßwiderstandes im normalen Schwangerschaftsverlauf nimmt die enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit in Relation zur systolischen zu (Trudinger et al. 1987). Messbar wird dies durch die im Laufe der

Schwangerschaft abnehmenden Widerstandsindices PI und RI.

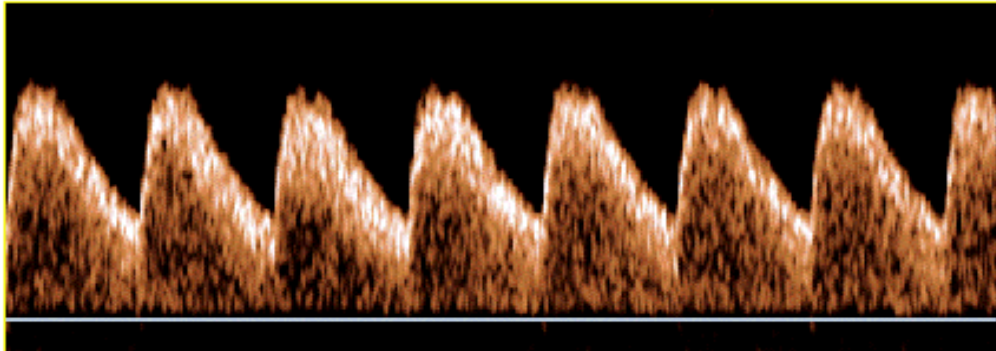


Abb. 9: Physiologisches Strömungsprofil der A. umbilicalis

Pathologische Veränderungen in den Strömungsgeschwindigkeitsverläufen der Aa. umbilicales sind Ausdruck von morphologischen Veränderungen im fetoplazentaren Gefäßbett. Sie sind durch eine reduzierte enddiastolische Strömung in der Hüllkurve gekennzeichnet und zeigen eine Verschlechterung des fetalen Zustandes infolge einer chronischen plazentaren Perfusionsstörung an. Dabei müssen diese Veränderungen gravierend sein, um eine Abnahme der diastolischen Strömung hervorzurufen. Durch histopathologische Befunde konnte gezeigt werden, dass dies erst bei Vorliegen von plazentaren Gefäßobliterationen von mehr als 60% der Fall ist (Giles et al. 1985). Dies wurde in Mikroembolisationsversuchen bei Tieren bestätigt, die zeigten, dass zwischen 40 und 80% des Zottengefäßsystems verschlossen sein müssen, um eine Abnahme der diastolischen Strömung zu bewirken (Thompson et al. 1990).

Pathologische Flow-Muster in der A. umbilicalis korrelieren mit der Entwicklung einer Präeklampsie und/oder fetalen Wachstumsretardierung (Hecher et al. 1995a). Sie geben einen Hinweis auf eine drohende fetale Gefährdung und haben eine Korrelation zu einer erhöhten Rate an perinatalen Komplikationen (Arduini et al. 1993).

#### **2.5.4.2 ARED-Flow**

ARED-Flow bezeichnet einen pathologischen Dopplerflussverlauf und besteht bei Auftreten einer fehlenden (Zero-Flow oder Nullfluss) oder retrograden (Reverse-Flow) enddiastolischen Strömung in der A. umbilicalis. Erhöhte Widerstandsindizes in der A. umbilicalis mit positiver



enddiastolischer Strömung sollten als „prä-pathologisch“, der ARED-Flow als „pathologisch“ bezeichnet werden. Bei Vorliegen von Zero-Flow handelt es sich um eine schwerwiegende Störung der fetoplazentaren Hämodynamik und um eine stark beeinträchtigte Versorgung des Feten. Bei fortschreitender fetaler Gefährdung kann es zur enddiastolischen Rückwärtsströmung (Reverse-Flow) in der A. umbilicalis kommen. Durch Cordocentesen konnten pathologische Flow-Muster mit Ergebnissen der fetalen Blutgasanalyse verglichen werden. Dabei zeigte sich, dass pathologische Dopplerflussverläufe mit einer hohen Rate an fetaler Hypoxie, Hyperkapnie und Azidose korrelieren (Nicolaidis et al. 1989, Schröter et al. 1997).

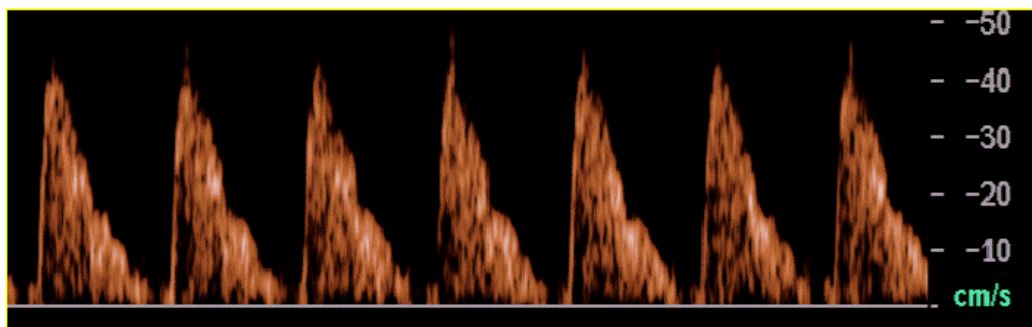


Abb. 10: Flussprofil der A. umbilicalis mit enddiastolischem Nullfluss (Zero-Flow)

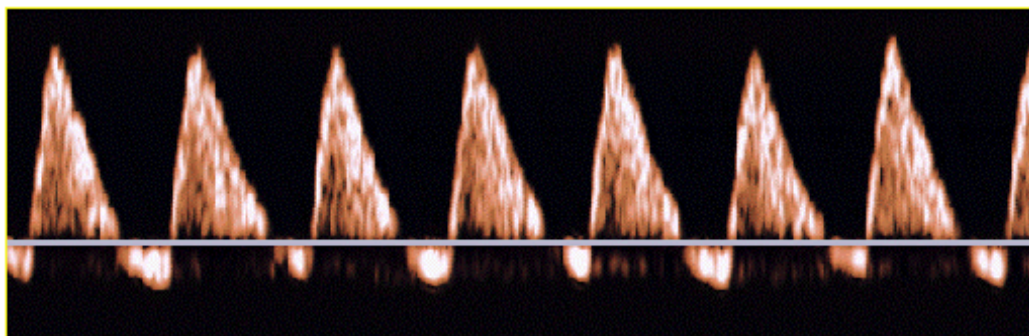


Abb. 11: Flussprofil der A. umbilicalis mit enddiastolischem Rückfluss (Reverse-Flow)

Fälle mit ARED-Flow stellen also ein perinatales Hochrisikokollektiv dar, bei dem die Mortalität und Morbidität beträchtlich erhöht ist. So fanden sich postnatal niedrigere Apgarwerte, niedrigere Nabelarterien-pH-Werte, ein niedrigeres Geburtsgewicht, eine erhöhte

Frühgeburtsrate, eine erhöhte Sectio-Rate wegen pathologischem CTG sowie eine höhere Rate an fetalen Malformationen und Chromosomenaberrationen. Dies wurde durch mehrere Arbeitsgruppen untersucht und bestätigt (Brar und Platt 1988, Chaoui et al. 1991, Battaglia et al. 1993, Kurkinen-Räty et al. 1997). ARED-Flow war signifikant mit intrauteriner Wachstumsretardierung und/oder Präeklampsie assoziiert (Karsdorp et al. 1994, Montenegro et al. 1998). Für den Fall des Vorliegens eines ARED-Flow lassen sich die vorab beschriebenen (Kapitel 2.2.3) typischen kompensatorischen Umverteilungen des fetalen Blutflusses beobachten.

## 2.5.5 Dopplersonographie der fetalen Gefäße

### 2.5.5.1 *Aorta descendens*

Die normale Hüllkurve der fetalen Aorta descendens variiert in Abhängigkeit vom Schwangerschaftsalter und von der eingestellten Höhe im Ultraschallbild. Normalerweise zeigt sie ein Strömungsprofil mit einem steilen systolischen Anstieg mit postsystolischer Inzisur und relativ geringe antegrade enddiastolische Flussgeschwindigkeiten. Die postsystolische Inzisur kommt während der frühen ventrikulären Diastole durch den Schluß der Aortenklappe zustande, tritt etwa ab 20 SSW auf und zeigt sich überwiegend im thorakalen Anteil der Aorta (Fendel und Sohn 1989). Zur Beurteilung des Gefäßwiderstandes werden die Widerstandsindices RI und PI herangezogen. Sie bleiben in der zweiten Schwangerschaftshälfte nahezu konstant (Bahlmann et al. 2001).

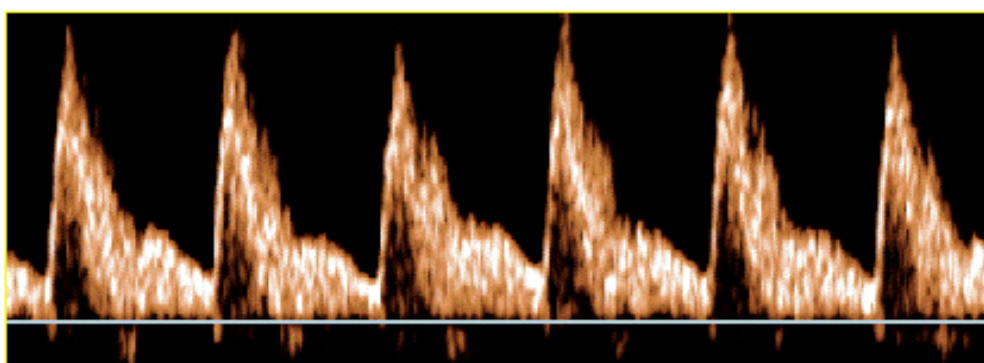


Abb. 12: Physiologisches Strömungsprofil der fetalen Aorta descendens

Bei fetaler Anämie werden die absoluten Strömungsgeschwindigkeiten in der Aorta descendens bestimmt, wobei es zu einem Anstieg der Peak-Maximalgeschwindigkeit kommt. Eine

Reduktion der mittleren Strömungsgeschwindigkeiten findet man dagegen bei intrauteriner Wachstumsretardierung. Die Beurteilungskriterien eines ARED-Flow in der A. umbilicalis werden auch auf die fetale Aorta angewendet. Ähnlich dem Dopplerbefund der A. umbilicalis zeigt sich ein entweder ein prä-pathologischer Befund mit einer Abnahme der enddiastolischen Strömung oder ein pathologischer Befund mit einem enddiastolischen Nullfluss (Zero-Flow) oder mit einem retrograden enddiastolischen Fluss (Reverse-Flow) (Laurin et al. 1987).

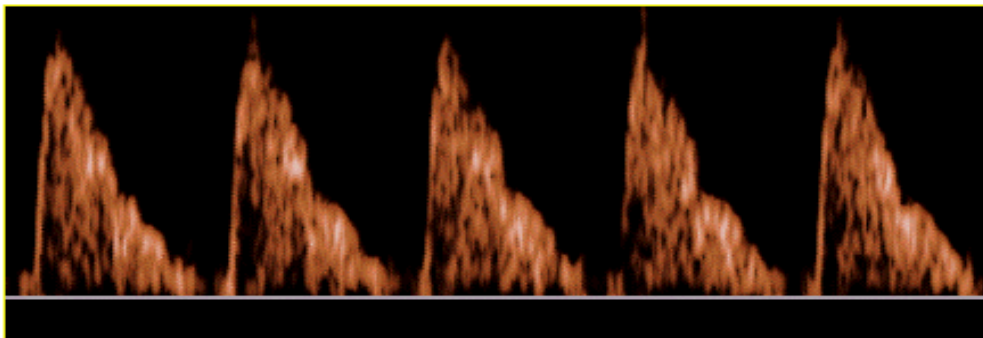


Abb. 13: Flussprofil der fetalen Aorta descendens mit enddiastolischem Nullfluss (Zero-Flow)

#### **2.5.5.2 *Arteria cerebri media***

Zur Beurteilung der Strömungsgeschwindigkeiten der hirnversorgenden Arterien wird die dopplersonographische Messung der fetalen A. cerebri media gegenüber anderen Hirnarterien bevorzugt eingesetzt. Bei transversaler Kopfeinstellung verläuft die Arterie und damit die Richtung des Blutflusses parallel zum Ultraschallstrahl. Der Insonationswinkel wird dadurch klein gehalten ( $< 20^\circ$ ), was vor allem für die Messung der absoluten Strömungsgeschwindigkeiten, die zur Beurteilung einer fetalen Anämie eingesetzt wird, wichtig ist (Vyas et al. 1990). Das normale Strömungsprofil zeigt einen steilen systolischen Anstieg mit einem steilen postsystolischen Abfall und eine niedrige diastolische Strömung. Dieser verhältnismäßig hohe Widerstand stellt die Grundlage für den Kompensationsmechanismus bei beginnender Hypoxie dar (Hoffmann et al. 1990).

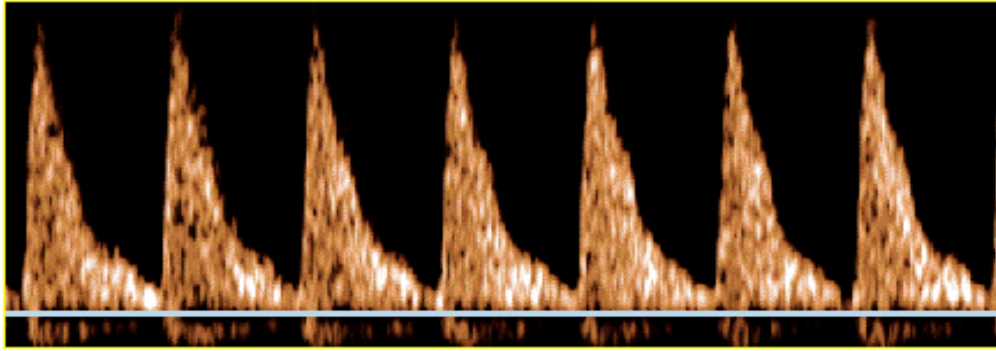


Abb. 14: Physiologisches Strömungsprofil mit steilem systolischen Anstieg und steilem postsystolischen Abfall der fetalen A. cerebri media

Unter hypoxischen Bedingungen kommt es durch Kreislaufzentralisation mit kompensatorischer Vasodilatation der fetalen Hirngefäße zur zerebralen Mehrdurchblutung und damit zur Erniedrigung des PI in der A. cerebri media. Dieser Mechanismus wird auch als „Brain-Sparing-Effect“ bezeichnet.

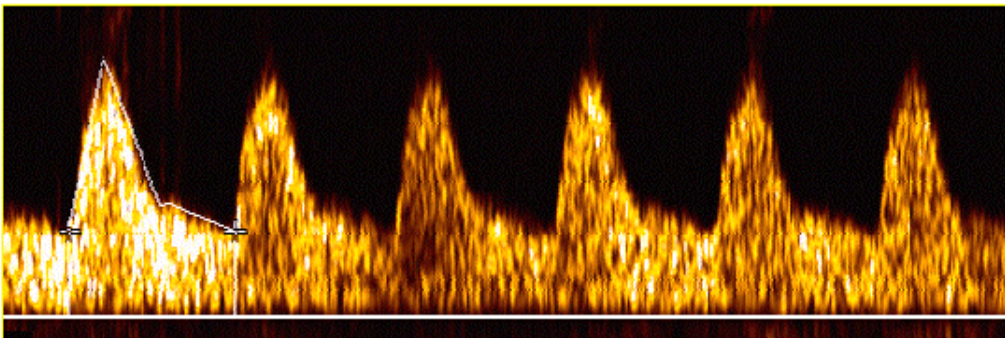


Abb. 15: Flussprofil der fetalen A. cerebri media bei Kreislaufzentralisation mit kompensatorischer Vasodilatation unter Hypoxie (Brain-Sparing-Effect)

### 2.5.5.3 *Ductus venosus*

Da offensichtlich das zeitliche Intervall zwischen Auftreten der pathologisch arteriellen Dopplerparameter bis zum optimalen Entbindungszeitpunkt schwer bestimmbar ist, ist in den letzten Jahren das venöse System des Feten Gegenstand des Interesses geworden.

Bei Auftreten einer hypoxiebedingten Herzinsuffizienz ändert sich das physiologische Strömungsprofil in den venösen Gefäßen des Feten (Hecher et al. 1994). Normalerweise ist der

Blutfluss im Ductus venosus während des gesamten Herzzyklus zum Herzen hin gerichtet, die physiologische Strömungskurve zeigt also durchgehend Vorwärtsströmung. Sie ist zweigipflig mit Maxima während der ventrikulären Systole (= S) und Diastole (= D) und einem Minimum während der ventrikulären Spätdiastole, der so genannten A-Welle, die der Vorhofkontraktion entspricht (= a). Die maximalen Flussgeschwindigkeiten im Ductus venosus weisen die höchsten Flussgeschwindigkeiten im gesamten venösen System auf. Dies ist dadurch bedingt, dass ungefähr 50% des Blutes aus der V. umbilicalis durch den Ductus venosus fließt, dessen Gefäßquerschnitt aber nur 1/3 von dem der V. umbilicalis ausmacht (Hecher 1997b).

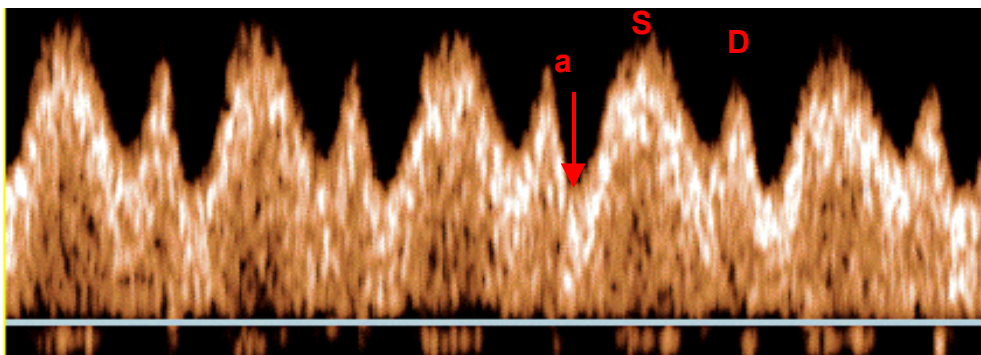


Abb. 16: Physiologisches Strömungsprofil des Ductus venosus (S=Systole, D=Diastole, a=A-Welle, die der Vorhofkontraktion entspricht)

Anhand des Strömungsprofils im Ductus venosus kann die kardiale Vorlast beurteilt werden. Bei Feten mit IUGR und/oder ARED-Flow in der A. umbilicalis und mit Kreislaufzentralisation kann es durch den erhöhten plazentaren Widerstand und durch die periphere Vasokonstriktion zu einer Erhöhung der rechtskardialen Nachlast durch den Widerstandsanstieg in der Aorta descendens kommen. In Folge dessen zeigt sich ein zunehmender enddiastolischer Druck im rechten Ventrikel. Dieser kann zu einer Erhöhung der Vorlast und damit sekundär zu einer Herzinsuffizienz führen, die sich in verminderten Strömungsgeschwindigkeiten im Ductus venosus während der Vorhofkontraktion – bis hin zur Rückwärtsströmung (Reverse-Flow) – zeigt. Die verminderten Strömungsgeschwindigkeiten sind in der Regel mit dem Auftreten einer metabolischen Azidose verbunden (Hecher et al. 1996), die Feten sind akut vom intrauterinen Fruchttod bedroht. Mit der Erhebung von Dopplerbefunden des Ductus venosus hatte man sich erhofft, den optimalen Entbindungszeitpunkt bei Feten mit ARED-Flow festlegen zu können. Das Problem ist aber, dass eine fetale Hypoxämie und/oder Azidose bereits bei Auftreten von



verminderten Strömungsgeschwindigkeiten im Ductus venosus vorliegen können. Es stellt sich daher die Frage, ob es überhaupt sinnvoll ist, einen pathologischen Befund des Ductus venosus abzuwarten, oder ob das Eintreten eines solchen Befundes durch eine frühzeitigere Entbindung besser vermieden werden sollte.

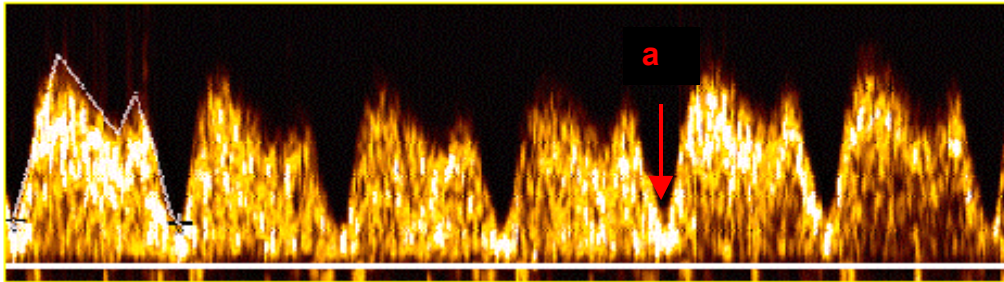


Abb. 17: Strömungskurve des Ductus venosus mit pathologisch erhöhtem Widerstand und verminderten Strömungsgeschwindigkeiten während der Vorhofkontraktion (A-Welle noch positiv)

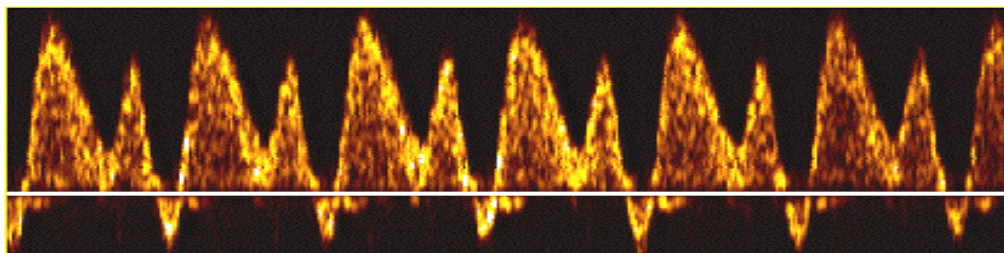


Abb. 18: Strömungskurve des Ductus venosus mit Rückwärtsströmung (Reverse-Flow) während der Vorhofkontraktion (A-Welle negativ)

#### 2.5.5.4 *Vena umbilicalis*

Das physiologische Strömungsprofil der Nabelschnurvene zeigt einen monophasischen Verlauf, da das Blut deutlich langsamer als im Ductus venosus und mit gleichmäßiger Geschwindigkeit ohne Pulsationen fließt. Die Druckpulswellen, die vom Herzen entgegengesetzt zur venösen Blutstromrichtung ausgehen, treten normalerweise wegen der Weiterstellung des Gefäßquerschnittes vom Ductus venosus zur V. umbilicalis hin nicht mehr auf (Hecher 1997b).

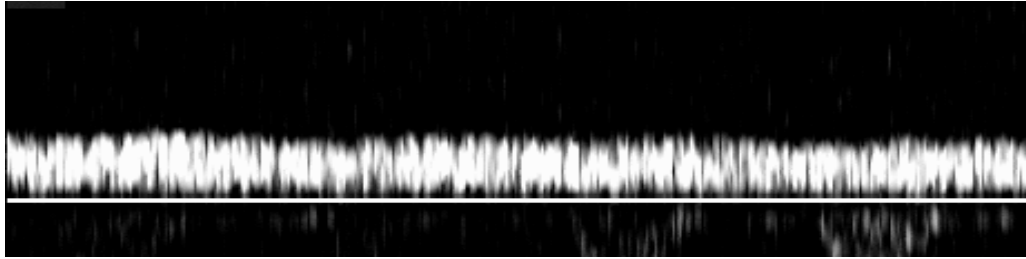


Abb. 19: Physiologisches Strömungsprofil der V. umbilicalis

Pulsationen der V. umbilicalis lassen sich physiologisch nur bis zum Ende des ersten Trimenons nachweisen (Rizzo et al. 1992). Herzschlagsynchrone Pulsationen im zweiten oder dritten Trimenon weisen entweder auf kardiale Funktionsstörungen hin oder sind häufig mit einem ARED-Flow in der A. umbilicalis assoziiert (Arduini et al. 1993). Dabei treten sie während der Vorhofsystole auf und sind Ausdruck der sekundären Herzinsuffizienz (Nakai et al. 1992).

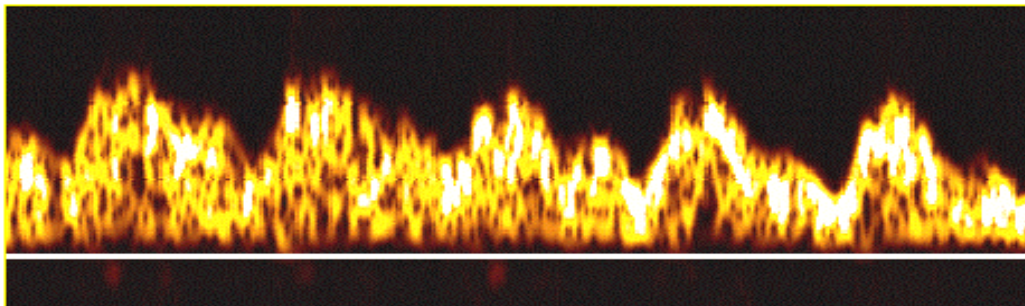


Abb. 20: Pathologisches Strömungsprofil der V. umbilicalis mit herzsynchronen Pulsationen

### 3 Anliegen und Ziel der Arbeit

Feten mit IUGR und auffälligen Doppler-Parametern – wie eine enddiastolisch fehlende oder rückwärts gerichtete Strömung (ARED-Flow) in der Umbilikalarterie – sind seit längerem als Risikokollektiv bekannt. Demgegenüber weisen die in der Literatur vorliegenden Verlaufsbeobachtungen bzw. Studien zur Prognoseeinschätzung sehr heterogene Untersuchungsmethoden, -kollektive und -parameter auf, die eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschweren: Einige Studien betrachten Feten mit nachgewiesenem ARED-Flow, differenzieren jedoch nicht zwischen der Ätiopathogenese desselben (plazentare Perfusionsstörung versus fetale Malformation). Einige ältere Studien richten ihre Aufmerksamkeit einzig auf einen eventuellen ARED-Flow in der A. umbilicalis ohne auch Dopplerbefunde weiterer fetaler Gefäße zu erheben. Diese Studien betrachten häufig nur das fetal outcome unmittelbar postnatal. Weitere Studien über die Mortalität und Kurz- und Langzeitmorbidity von IUGR-Feten wiederum beziehen Dopplerbefunde per se nicht in das Studiendesign mit ein.

In der hier beschriebenen prospektiven Studie wurden bei 60 Schwangerschaften mit ARED-Flow in der A. umbilicalis auch die Dopplerbefunde der fetalen A. cerebri media, der fetalen Aorta, des Ductus venosus sowie der maternalen Aa. uterinae mit einbezogen.

Um die Prognose dieser Schwangerschaften nach Erreichen der theoretischen Lebensfähigkeit mit 24/0 SSW besser einschätzen zu können, wurden zunächst der Zeitpunkt der Erstdiagnose des ARED-Flow und die Dauer der Schwangerschaften nach der Erstdiagnose bis zum Entbindungszeitpunkt ermittelt. Ein besonderes Augenmerk wurde hierbei auf eventuelle zeitliche Unterschiede zwischen den Schwangerschaften mit und denen ohne Präeklampsie bzw. hypertensiver Schwangerschaftserkrankung gelegt.

Zur Beurteilung des fetal outcome wurden die Mortalität in einem Beobachtungszeitraum bis zu 14 Monaten postnatal und bei den lebendgeborenen Feten Parameter der postnatalen Morbidity bzw. der Kurzzeitmorbidity bis zur Entlassung aus der neonatologischen Klinik erfasst.

Der Auswertung lagen die beiden folgenden Ausgangshypothesen zugrunde:

Hypothese 1: Schwangerschaften mit ARED-Flow, die aus mütterlicher Indikation wegen Präeklampsie oder HELLP-Syndrom beendet werden müssen, haben eine geringere Dauer vom Zeitpunkt der Erstdiagnose des ARED-Flow bis zum Entbindungszeitpunkt als



Schwangerschaften, die aus kindlicher Indikation wegen Verschlechterung der Dopplerbefunde und/oder pathologischem CTG beendet werden müssen.

Hypothese 2: Das fetal outcome von Feten mit ARED-Flow unterscheidet sich vom fetal outcome von Feten einer nach Schwangerschaftswochen gematchten Kontrollgruppe normgewichtiger Frühgeborenen.

Zur Überprüfung von Hypothese 1 wurde bei den 44 lebendgeborenen Feten die Wahrscheinlichkeit der Schwangerschaftsverlängerung nach dem Zeitpunkt der Erstdiagnose eines ARED-Flow zwischen den Schwangerschaften, die aus mütterlicher Indikation wegen Präeklampsie oder HELLP-Syndrom und denen, die aus kindlicher Indikation beendet wurden, verglichen. Zur Überprüfung von Hypothese 2 wurden die Ergebnisse der Untersuchungen hinsichtlich der Mortalität und der Morbidität der lebendgeborenen Feten denen einer nach Schwangerschaftswochen gematchten Kontrollgruppe von normgewichtigen Frühgeborenen gegenübergestellt.

## 4 Methodik

In der Abteilung Pränatale Diagnostik und Therapie der Universitätsfrauenklinik der Charité wurden in den Jahren 1995 bis 1999 prospektiv 60 Schwangerschaften mit ARED-Flow in der A. umbilicalis dopplersonographisch untersucht.

Folgende Kriterien mussten von den Schwangerschaften zum Einschluss in die Fallgruppe erfüllt werden:

1. Einlingsschwangerschaft
2. ARED-Flow in einer A. umbilicalis
3. Erstbefund eines ARED-Flow in der A. umbilicalis zwischen 24/0 und 34/0 SSW

Von der Untersuchung ausgeschlossen wurden Mehrlingsschwangerschaften, Schwangerschaften mit fetalen Chromosomenaberrationen oder strukturellen Malformationen, Schwangerschaften mit vorzeitigem Blasensprung, der länger als 48 Stunden zurücklag, des Weiteren Schwangerschaften, bei denen eine chronische maternale Erkrankung wie z. B. Diabetes mellitus vorlag.

Das Schwangerschaftsalter wurde post menstruationem nach dem 1. Tag der letzten Menstruation festgelegt oder sonographisch durch Frühultraschall in der 10. bis 12. SSW gesichert.

Bei der Erstuntersuchung erfolgten eine Ultraschalluntersuchung mit B-Bild und die Dopplersonographie der Aa. uterinae, der A. umbilicalis, der fetalen Aorta und der A. cerebri media, je nach Befund auch des Ductus venosus und der Umbilikalvene. Bei Auftreten von prä-pathologischen oder pathologischen Dopplerbefunden und/oder einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung wurden die Schwangeren stationär aufgenommen und erhielten abhängig vom Vorbefund serielle Doppler-Kontrollen, tägliche CTG-Kontrollen u. a. mit der Oxford-Software (computerisierte Kardiotokographie Oxford Sonicaid System 8002, Oxford Instruments, Wiesbaden) und eine Lungenreifeinduktion mit 2 x 12 mg Fortecortin. Bei Auftreten von ARED-Flow und Abwesenheit der Ausschlusskriterien wurden die betroffenen Schwangerschaften in die Studie aufgenommen. Um ein optimales perinatales Management zu gewährleisten, wurden alle Schwangerschaften, bei denen der volle Einsatz für den Feten erfolgen sollte, per Sectio beendet. Die Entbindung erfolgte aus kindlicher Indikation bei

pathologischen venösen Dopplerbefunden und/oder pathologischem CTG oder aus mütterlicher Indikation bei therapieresistenter maternaler Präeklampsie oder beim HELLP-Syndrom.

Als pathologisches CTG wurde das Auftreten von späten Dezelerationen und/oder im Falle der Anwendung des computerisierten Oxford-CTG die Abnahme der Mikrofluktuation unter 3 Millisekunden bezeichnet.

Bei hochgradiger Wachstumsretardierung mit extrem niedrigem geschätzten Gewicht und hochpathologischen Dopplerwerten wurden die Eltern über die schlechte Prognose des Feten durch Perinatalmediziner und Neonatologen aufgeklärt und die Indikation zur Schwangerschaftsbeendigung individuell anhand des Gestationsalters, der Schwere der Wachstumsretardierung und der pathologischen Dopplerwerte festgelegt.

Der zeitliche Verlauf und das fetal outcome der Schwangerschaften wurden anhand von Parametern wie Mortalität, Geburtsgewicht und weiteren unten beschriebenen Variablen untersucht. Dabei galt für die Mortalität ein Beobachtungszeitraum von 14 Monaten postnatal, für die Parameter der Morbidität jeweils ein Zeitraum bis zur Entlassung der Frühgeborenen aus der neonatologischen Klinik. Um Aussagen über Unterschiede in der Mortalität und Morbidität bei früherem und späterem Schwangerschaftsalter bei der Entbindung treffen zu können, wurden die Schwangerschaften nach dem bei der Entbindung erreichten Schwangerschaftsalter in folgende drei Gruppen unterteilt:

- Gruppe A: zwischen 24/0 und 28/6 SSW
- Gruppe B: zwischen 29/0 und 31/6 SSW
- Gruppe C: zwischen 32/0 und 34/0 SSW

Die drei Gruppen wurden hinsichtlich ihrer Mortalität und Morbidität miteinander verglichen. Der Zustand der lebendgeborenen Frühgeborenen wurde dabei anhand folgender Variablen beurteilt: postnatal gemessener Nabelarterien-pH-Wert, Apgarwert nach 5 und 10 Minuten, Auftreten eines Atemnotsyndroms (RDS), einer bronchopulmonalen Dysplasie, einer nekrotisierenden Enterocolitis, einer periventrikulären-intraventrikulären Hämorrhagie, einer periventrikulären Leukomalazie, das Vorliegen eines offenen Ductus arteriosus, die Notwendigkeit der Beatmung oder einer Darmoperation wegen eines Ileus oder Volvulus und der neurologische Status bei Entlassung des Frühgeborenen aus der neonatologischen Klinik.

Die postnatale Mortalität und Morbidität wurde mit einer nach Schwangerschaftswochen 1 : 1 gematchten Kontrollgruppe normgewichtiger Frühgeborener verglichen. Aufgrund der zeitgerechten Entwicklung dieser Frühgeborenen, konnte davon ausgegangen werden, dass bei ihnen keine chronische fetoplazentare Perfusionsstörung vorgelegen hatte.

Einschlusskriterien der nach Schwangerschaftswochen 1 : 1 gematchten Kontrollgruppe normgewichtiger Frühgeborener (=Matchgruppe) waren:

1. Einlingsgravidität
2. Keine Fehlbildungen
3. Gestationsalter zwischen 24/0 SSW und 34/0 SSW

Ausschlusskriterien der Matchgruppe entsprachen denen der Fallgruppe: Von der Untersuchung ausgeschlossen wurden Mehrlingsschwangerschaften, Schwangerschaften mit fetalen Chromosomenaberrationen und/oder strukturellen Malformationen, Schwangerschaften mit vorzeitigem Blasensprung, der länger als 48 Stunden zurücklag, Schwangerschaften, bei denen eine chronische maternale Erkrankung wie z. B. Diabetes mellitus vorlag.

Die verschiedenen Parameter der Morbidität entsprechen – außer dem Parameter „Neurologische Auffälligkeiten“ – denen, die standardisiert in der „Vermont Oxford Network Database“, Burlington, Vermont, bei Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1500g von verschiedenen Zentren – wie auch der Klinik für Neonatologie, Campus Charité Mitte – gesammelt werden. Bei Kindern mit einem Geburtsgewicht über 1500g wurden die Parameter den jeweiligen Epikrisen entnommen.

Die bronchopulmonale Dysplasie wurde als chronische Lungenerkrankung mit typischen Röntgenzeichen und mit Sauerstoffabhängigkeit mit 36 Wochen postmenstruellen Alters definiert (Obladen 1995).

Mit dem Parameter „neurologische Auffälligkeiten“ wurden klinische neurologische Auffälligkeiten wie Krämpfe oder Tonusveränderungen und/oder Auffälligkeiten im EEG und/oder im Schädelsonogramm zusammengefasst, die bis zur Entlassung aus der neonatologischen Klinik bei den Frühgeborenen aufgetreten waren.

Um die oben genannten Parameter des fetal outcome nicht nur univariat, sondern auch multivariat zwischen den beiden Gruppen zu vergleichen, wurde eine multivariate Analyse mit folgenden Variablen durchgeführt: neurologische Auffälligkeiten, Darmkomplikationen, bronchopulmonale Dysplasie, Mortalität, Atemnotsyndrom und Geschlecht. In das multivariate

Modell wurden die Parameter eingeschlossen, die aufgrund klinischer Beobachtung und Literaturangaben einen Zusammenhang hinsichtlich der Morbidität bei ARED-Flow erwarten ließen. Ziel der multivariaten Analyse war es, die wichtigsten Parameter zu ermitteln, die unter simultaner Berücksichtigung aller übrigen Einflussfaktoren einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ergaben.

## **4.1     *Ultraschall***

### **4.1.1   Fetale Sonographie**

Der transabdominale Ultraschall wurde ausgeführt mit einem hochauflösenden farbkodierten Doppler-System (ATL-HDI 3000, ATL-HDI 5000, Philips, Solingen), ausgestattet mit einem 3,5 mHz Konvex-Schallkopf. Der High-Pass-Filter betrug 100 Hz.

Die Ultraschall-Biometrie wurde bei der Erstuntersuchung und dann alle zwei Wochen durchgeführt. Es wurden jeweils der biparietale und der frontooccipitale Durchmesser, der abdominale Durchmesser und Umfang sowie die Femur- und Humeruslänge bestimmt. Eine intrauterine Wachstumsretardierung wurde durch Messung des abdominalen Umfanges in der Biometrie und durch Bestimmung des geschätzten fetalen Gewichtes unterhalb der 5. Percentile für das jeweilige Gestationsalter diagnostiziert.

Da bekannt ist, dass bei hypoxiegefährdeten Feten häufig eine verminderte Fruchtwassermenge zu finden ist, wurde auch in der vorliegenden Studie die Messung der Fruchtwassermenge mit einbezogen. Die Fruchtwassermenge wurde sonographisch mit Hilfe der modifizierten Mannings-Methode nach Chamberlain bestimmt. Dabei wird davon ausgegangen, dass die Größe der im Ultraschallbild dargestellten Fruchtwasserdepots indirekt mit dem tatsächlichen Fruchtwasservolumina korreliert. Senkrecht zur Uteruswand wird die Tiefe des größten Fruchtwassersees sonographisch gemessen. Die Einteilung der Fruchtwasservolumina stellt sich wie folgt dar:

**Tab. 2: Sonographische Messung der Fruchtwassermenge mit Hilfe der modifizierten Mannings-Methode nach Chamberlain**

<b>Fruchtwasservolumen</b>	<b>Maximaldurchmesser des größten Fruchtwassersees</b>
Oligohydramnion	< 1 cm
Untere Norm	1 bis 2 cm
Normalbereich	> 2 bis 8 cm
Polyhydramnion	≥ 8cm

Der fetale Darm wurde ebenfalls hinsichtlich seiner Echogenität sonographisch beurteilt, da ein hyperechogener Darm Ausdruck der möglichen intrauterinen Hypoxie sein kann. Die Darmschlingen wurden als hyperechogen angesehen, wenn ihre Echogenität der der umgebenden knöchernen Strukturen entsprach.

#### **4.1.2 Durchführung der Dopplersonographie**

Die Dopplermessungen wurden bei der Erstvorstellung der Schwangeren in der Abteilung Pränatale Diagnostik und Therapie und danach seriell je nach Befund durchgeführt. Dopplersonographisch wurden die A. umbilicalis, Aorta, A. cerebri media, der Ductus venosus und die Vena umbilicalis als fetale Gefäße und die maternalen Aa. uterinae untersucht. Die Untersuchungen wurden von 5 erfahrenen Untersuchern der Abteilung Pränatale Diagnostik und Therapie durchgeführt. Die Dopplermessungen erfolgten in Rückenlage der Patientin und in Ruhephase des Feten. Dabei wurde zunächst das zu untersuchende Gefäß aufgesucht und anschließend ein Winkel zwischen 50 und 60° zwischen der Dopplerwelle und der Gefäßrichtung eingestellt. Das Dopplerfenster (sample volume) wurde so positioniert, dass das zu beurteilende Gefäß vollständig bedeckt wurde. Nach Messung und Registrieren von mindestens 5 gleichen Wellenformen wurde das Bild eingefroren und durch Umfahren der Hüllkurve die maximale systolische und enddiastolische Flussgeschwindigkeit ermittelt. Danach erfolgte über eine computergesteuerte Analyse des Kurvenverlaufes die Berechnung von Resistance- und Pulsatilitäts-Index.

Die Gefäße wurden nacheinander aufgesucht. Zur Beurteilung der A. umbilicalis wurde die freie

Nabelschnur im Ultraschall-B-Bild im Bereich der kleinen Teile auf der Ventralseite des Feten aufgesucht und die Arterie eingestellt. Die fetale Aorta wurde abhängig von der Kindslage im sagittalen bzw. transversalen Ultraschall-B-Bild proximal des Zwerchfells aufgesucht und gemessen. Als Zero-Flow in der A. umbilicalis oder Aorta wurde die enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit bezeichnet, wenn sie kleiner als die eingestellte Filtergrenze ( $< 100$  Hz) war. Ein Reverse-Flow lag vor, wenn sich in dieser Phase im Gegenkanal eine Strömung zeigte. Die fetale Arteria cerebri media wurde durch Einstellung des biparietalen Durchmessers und durch Ableitung des Flussprofils gemessen. Die Arteria uterina wurde mit Hilfe des Farbdopplers aufgesucht. Dabei wurde der Schallkopf kranial der Leisten aufgesetzt und zuerst die Arteria iliaca farbdopplersonographisch dargestellt. Von der A. iliaca aus zieht die A. uterina nach medial in Richtung Myometrium und wurde dort aufgesucht. Die Ableitung der V. umbilicalis erfolgte in ihrem intrahepatischen Verlauf, indem das fetale Abdomen in einer Transversalebene dargestellt wurde. Der Ductus venosus wurde ebenfalls mit Hilfe des Farbdopplers und über den Verlauf des intrahepatischen Anteils der V. umbilicalis aufgesucht. Die Ableitung der Strömungskurve erfolgte am Ursprung des Ductus venosus aus der V. umbilicalis, ein Insonationswinkel unterhalb von  $30^\circ$  wurde dazu eingestellt.

## 4.2 Statistik

Zur Prüfung der Annahme einer Normalverteilung der einzelnen Parameter wurden die Daten visuell mittels Normal Plots beurteilt und statistisch anhand des Kolmogorov-Tests überprüft. Der Pearson's chi-square-Test wurde verwendet zum Vergleich kategorialer Daten. Zur statistischen Testung kontinuierlich skaliert Variablen wurde der Mann-Whitney U- bzw. der Kruskal-Wallis-Test verwendet, da die Daten nicht normalverteilt waren.

Zur univariaten statistischen Analyse von Unterschieden in den Überlebenskurven (Kaplan-Meier-Kurven) der Versuchsgruppen wurden zweierlei Tests angewendet: Der Breslow-Test beim Vorhandensein von im früheren zeitlichen Kurvenverlauf gelegenen Unterschieden und der Log-Rank-Test bei im späten zeitlichen Kurvenverlauf beobachteten Unterschieden. Zur multivariaten Überlebenszeitanalyse wurde die Cox-Regression verwendet.

Das statistische Signifikanzniveau wurde als zweiseitiges Alpha von 0,05 definiert, d. h. eine Signifikanz wurde angenommen, wenn der errechnete p-Wert  $< 0,05$  war. Der p-Wert ist ein Maß für die Wahrscheinlichkeit der Null-Hypothese. Die Null-Hypothese besagt, dass zwei zu vergleichende Gruppen hinsichtlich des zu untersuchenden Merkmals vergleichbar sind. Die

Null-Hypothese wird abgelehnt, wenn der p-Wert  $< 0,05$  ist. In diesem Fall ist von einem signifikanten Unterschied zwischen den zu vergleichenden Gruppen auszugehen.

Die statistische Auswertung erfolgte unter Anwendung von SPSS für Windows, Version 10,0 SPSS Inc., Chicago, USA.



## 5 Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit enthält die Analyse von 60 Schwangerschaften mit Vorkommen von ARED-Flow in der A. umbilicalis, die im Zeitraum vom 01.01.1995 bis 31.12.1999 in der Abteilung Pränatale Diagnostik und Therapie der Universitätsfrauenklinik der Charité im Rahmen einer prospektiven Studie konsekutiv untersucht wurden. Der früheste Zeitpunkt der Diagnose eines ARED-Flow lag gemäß der Einschlusskriterien bei 24/0 SSW, der zum spätesten Zeitpunkt erstdiagnostizierte bei 34/0 SSW. Bei den 60 untersuchten Schwangerschaften lag der Mittelwert bei 28/0 SSW.

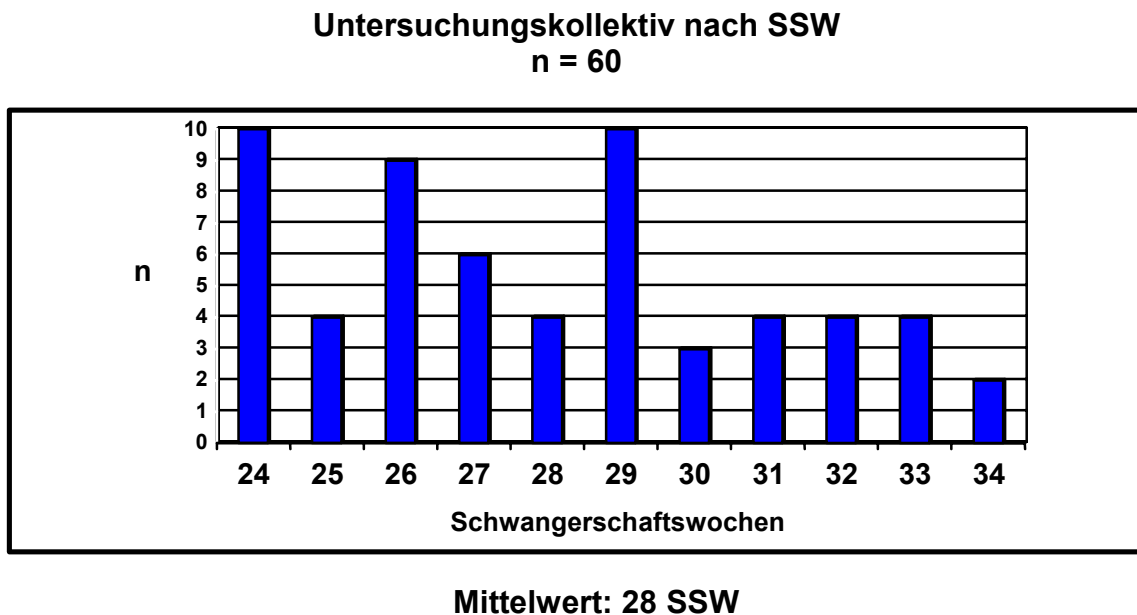


Abb. 21: Zeitpunkt der sonographischen Diagnosestellung eines ARED-Flow in der A. umbilicalis in Schwangerschaftswochen bei 60 untersuchten Feten (n = Anzahl der Feten)

### 5.1 Ergebnisse der Doppleruntersuchungen in den einzelnen Gefäßen

#### 5.1.1 Arteria umbilicalis

Von den 60 Feten, bei denen ein ARED-Flow diagnostiziert wurde, konnte bei der Erstuntersuchung bei 30 (50%) und bei der letzten Untersuchung bei 41 (68%) ein Reverse-Flow (REDV) nachgewiesen werden.

### 5.1.2 Aorta

Die fetale Aorta wurde in 56 Fällen untersucht, davon trat ein ARED-Flow (pathologischer Flow) bei 53 der Schwangerschaften auch in der fetalen Aorta auf. In den 3 anderen Fällen wurde ein pathologisch erhöhter Widerstand (= prä-pathologischer Flow bei erhöhten Widerstandsindices mit positivem enddiastolischen Flow) in der Aorta festgestellt.

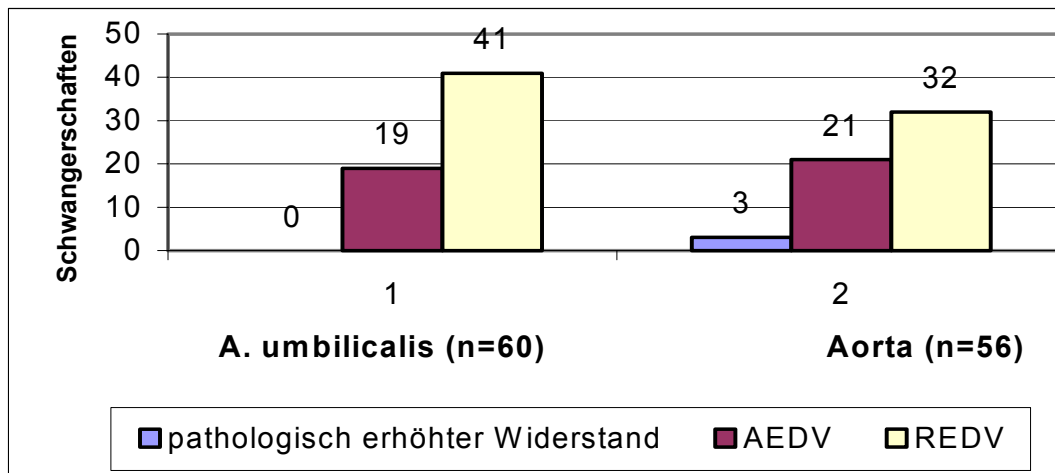


Abb. 22: Dopplerbefunde der A. umbilicalis bei 60 untersuchten Feten und der Aorta bei 56 untersuchten Feten mit ARED-Flow in der A. umbilicalis zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung vor der Schwangerschaftsbeendigung/Entbindung (pathologisch erhöhter Widerstand = präpathologischer Flow bei erhöhten Widerstandsindices mit positivem enddiastolischen Flow; AEDV = Zero-Flow; REDV = Reverse-Flow)

### 5.1.3 Arteria cerebri media

Die bei 58 Schwangeren durchgeführte Messung der fetalen Arteria cerebri media ergab in 50 Fällen einen Widerstandsabfall als Zeichen der Kreislaufzentralisation. Bei 2 Feten (3%) konnte ein Normalbefund nachgewiesen werden. In 6 (10%) von 58 Fällen stellte man nach einem Abfall einen erneuten Anstieg des Widerstandes in der A. cerebri media fest, der als Zeichen der finalen Dekompensation wegen der hypoxiebedingten kardialen Insuffizienz mit nachfolgendem Blutdruckabfall und Zusammenbruch der cerebralen Autoregulation interpretiert worden ist. Wir konnten dieses Phänomen nur bei Vorkommen von Reverse-Flow in der A. umbilicalis beobachten. In 2 Fällen endeten diese Schwangerschaften mit intrauterinem Fruchttod, in 1 Fall mit einer vorzeitigen Schwangerschaftsbeendigung wegen zweifelhafter Prognose und in 3 Fällen kam es zu Lebendgeburten durch Sectio, von denen 1 Kind am 8. Lebenstag verstarb (siehe Fallbeschreibung Fall 4). Die beiden überlebenden Kinder entwickelten sich bis zur

Entlassung aus der neonatologischen Klinik unauffällig.

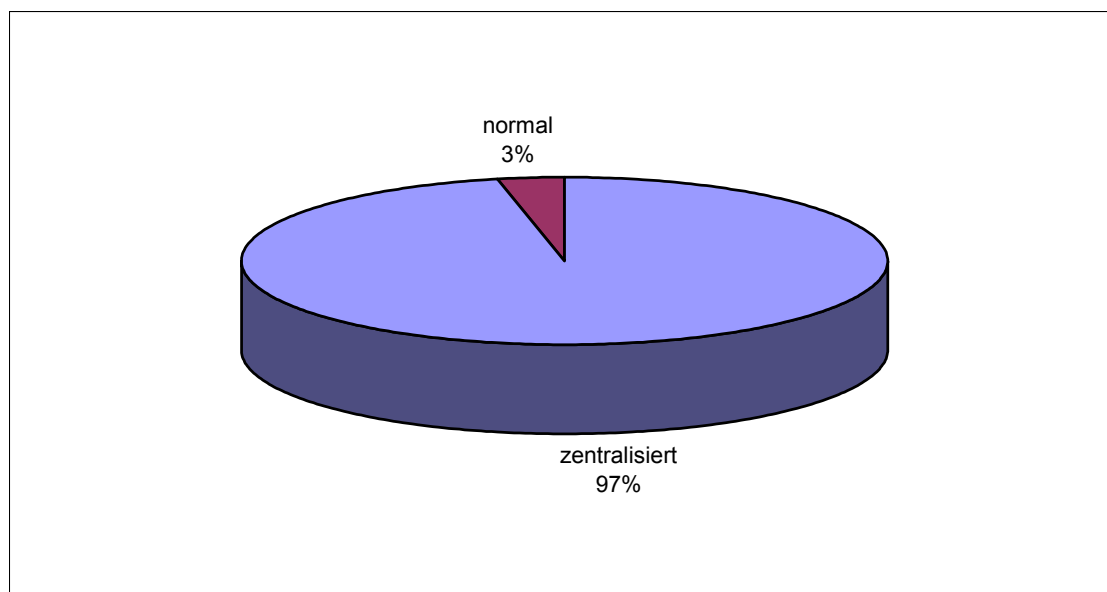


Abb. 23: Dopplerbefund der Arteria cerebri media bei 58 untersuchten Feten mit ARED-Flow in der A. umbilicalis

Obwohl die Studie nicht als longitudinale Studie angelegt war, wurde das Vorkommen und der Zeitpunkt des Auftretens der Kreislaufzentralisation verfolgt. In 40 Fällen (70%) lag dieser Befund bereits bei der ersten Doppleruntersuchung in Kombination mit dem ARED-Flow vor, so dass zu dem Zeitpunkt des Erstauftretens der Kreislaufzentralisation keine Angaben gemacht werden können. Von den übrigen Fällen war bei 7 (12%) Feten eine Widerstandsabnahme in der A. cerebri media vor Auftreten eines ARED-Flow zu beobachten. In 4 Fällen (7%) lag ein ARED-Flow vor der Entwicklung einer Kreislaufzentralisation vor, in 5 Fällen (9%) lag die Kreislaufzentralisation zeitgleich mit dem Auftreten eines ARED-Flow vor.

#### 5.1.4 Ductus venosus

Bei 55 der 60 Schwangerschaften wurde der Ductus venosus untersucht. Ein pathologischer Dopplerbefund des Ductus venosus lag in 28 Fällen (51%) vor. Ein Reverse-Flow im Ductus venosus fand sich dabei 13mal (24%), davon 12mal bei Vorhandensein eines Reverse-Flow und 1mal bei Zero-Flow in der A. umbilicalis. Ein Nullfluss im Ductus venosus zeigte sich 4mal (7%) bei Reverse-Flow in der Umbilikalarterie. 11mal (20%) trat ein pathologischer Fluss mit

erhöhtem Widerstand bei positiver A-Welle auf, davon 8mal bei Reverse-Flow und 3mal bei Zero-Flow in der A. umbilicalis. In 27 Fällen (49%) war der Dopplerbefund des Ductus venosus normal, davon bei 15 Schwangerschaften mit Reverse-Flow und bei 12 Schwangerschaften mit Zero-Flow in der Umbilikalarterie.

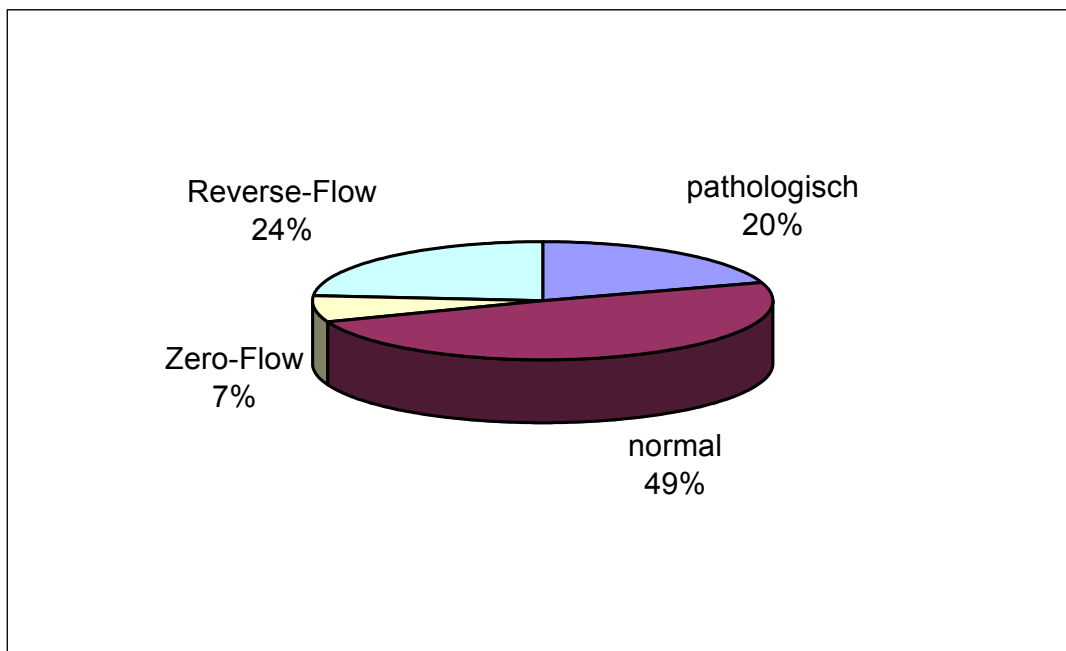


Abb. 24: Dopplerbefunde im Ductus venosus bei 55 untersuchten Feten mit ARED-Flow in der A. umbilicalis

13 (81%) der 16 intrauterin verstorbenen Feten hatten einen pathologischen Befund des Ductus venosus. Von den 44 lebendgeborenen Feten wurde bei 42 der Ductus venosus untersucht, der in 18 Fällen (43%) einen pathologischen Befund aufwies. Davon lag bei 7 Feten (17%) ein Reverse-Flow und bei 11 (26%) ein pathologisch erhöhter Widerstand mit positiver A-Welle im Ductus venosus vor. Ein erster Reverse-Flow im Ductus venosus ließ sich bei diesen Schwangerschaften erstmals 7 Tage vor der Entbindung nachweisen. 4 (22%) der 18 lebendgeborenen Feten mit pathologischem Ductus venosus-Befund verstarben post partum.

### 5.1.5 Vena umbilicalis

Im Falle eines normalen Dopplerbefundes im Ductus venosus wurde die Vena umbilicalis nicht untersucht. Bei pathologischen Ductus venosus-Befunden wurde auf Pulsationen in der V.

umbilicalis geachtet. Von 11 Feten mit pathologisch erhöhtem Widerstand mit positiver A-Welle im Ductus venosus traten bei 6 Feten Pulsationen in der V. umbilicalis auf, bei 2 Feten lag ein unauffälliger Befund vor und bei 3 Feten wurde keine Registrierung der V. umbilicalis vorgenommen. Bei den 4 Feten mit Nullfluss im Ductus venosus zeigten sich 2mal Pulsationen in der V. umbilicalis. Bei den anderen beiden Feten wurde kein Befund der V. umbilicalis erhoben. In 9 der 13 Fälle mit Reverse-Flow im Ductus venosus ließen sich Pulsationen in der V. umbilicalis nachweisen, die 4 übrigen Schwangerschaften wurden diesbezüglich nicht untersucht.

### 5.1.6 Arteria uterina

Von den 58 Schwangeren, bei denen Messungen in den Uteringefäßen durchgeführt wurden, wiesen 42 (73%) eine postsystolische Inzisur (Notch) in beiden Arterien und 7 (12%) in einer Arteria uterina auf. In 7 Fällen (12%) konnten pathologische Pulsatilitäts-Indices ohne Notch erhoben werden. Bei 2 Schwangerschaften (3%) zeigte die A. uterina einen Normalbefund, obwohl in beiden Fällen jeweils ein Reverse-Flow in der A. umbilicalis, in der Aorta und im Ductus venosus, positive Pulsationen in der V. umbilicalis und eine Kreislaufzentralisation vorlagen.

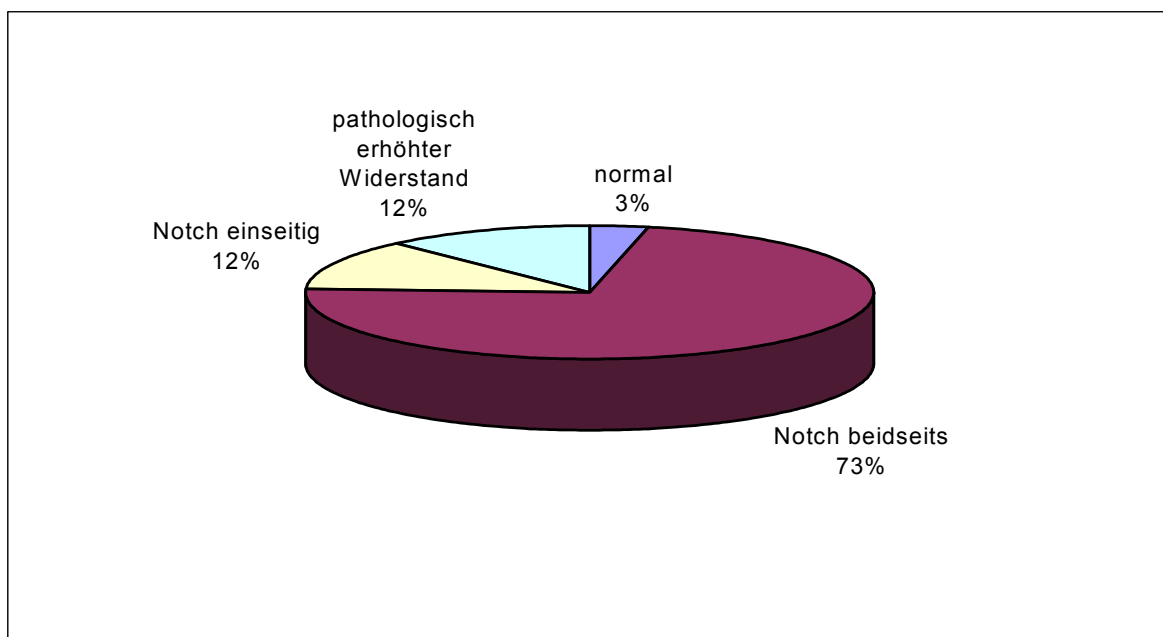


Abb. 25: Dopplerbefund der Arteriae uterinae bei 58 Schwangeren, bei denen ein ARED-Flow diagnostiziert wurde

In der Patientinnengruppe mit beidseitigem Notch der A. uterina entwickelten 18 (43%) von 42 Schwangeren eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung, die in 10 Fällen in eine schwere Präeklampsie und in 4 Fällen in ein HELLP-Syndrom überging und jeweils zur Entbindung oder zur vorzeitigen Schwangerschaftsbeendigung führte. Bei einer Patientin ohne Notch, aber mit pathologischem Pulsatilitäts-Index der A. uterina musste ebenfalls eine Sectio wegen eines HELLP-Syndroms durchgeführt werden. In einem weiteren Fall, bei dem kein Befund der A. uterina vorlag, kam es zu einer Sectio wegen Präeklampsie. Bei einer Schwangeren mit einseitigem Notch trat eine milde Form der Präeklampsie auf, die für die Beendigung der Schwangerschaft ohne Konsequenz war.

## 5.2 *Ergebnisse weiterer sonographischer Befunde*

### 5.2.1 Fruchtwassermenge

Die Fruchtwassermenge wurde bei allen 60 untersuchten Schwangerschaften im Verlauf beurteilt. Ausgewertet wurde die von allen Untersuchungen geringste angegebene Menge. In 13 Fällen (22%) lag ein Anhydramnion und in 27 Fällen (45%) ein Oligohydramnion vor. Bei 8 Schwangerschaften (13%) befand sich die Fruchtwassermenge im Bereich der unteren Norm und bei 12 Schwangerschaften (20%) war sie normal.

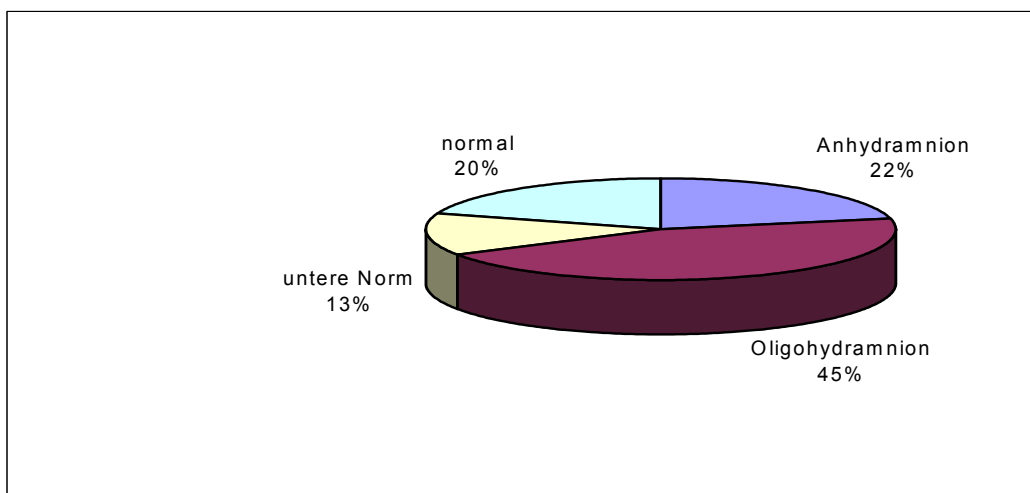


Abb. 26: Sonographischer Befund der Untersuchung der Fruchtwassermenge bei 60 Schwangerschaften mit ARED-Flow

### 5.2.2 Echogener Darm

Bei 26 der 60 untersuchten Schwangerschaften (43%) wurden hyperechogene (= echogene) Darmschlingen diagnostiziert. Die Echogenität des Darms wurde als Ausdruck der möglichen intrauterinen Hypoxie interpretiert.

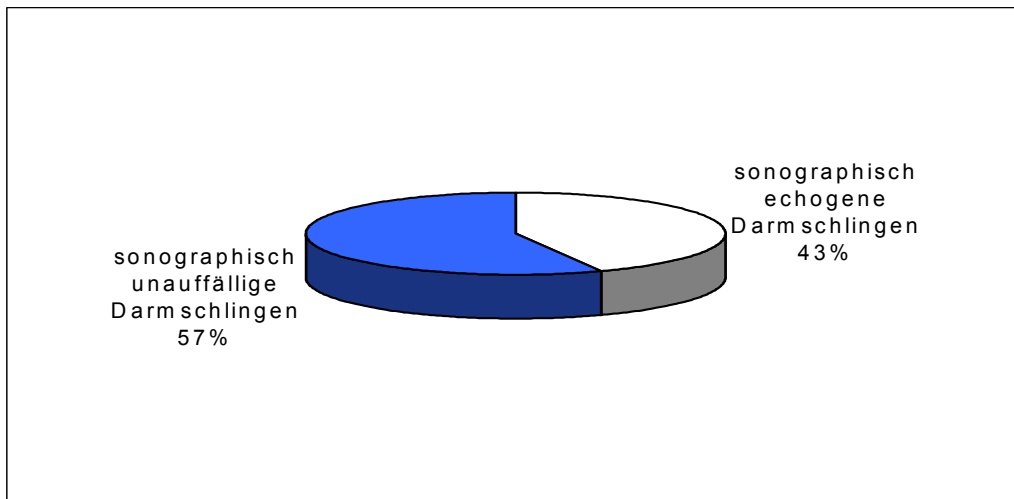


Abb. 27: Sonographische Beurteilung der Echogenität der fetalen Darmschlingen bei 60 untersuchten Feten mit ARED-Flow

## 5.3 Schwangerschaftsverlauf und fetal outcome

### 5.3.1 Fetal outcome und Mortalität der 60 Feten mit ARED-Flow

Von allen 60 untersuchten Feten ist das fetal outcome bekannt. Generell wurde die Indikation zur Schwangerschaftsbeendigung individuell nach Beratung der Eltern im perinatologischen Team anhand des Gestationsalters, des Schweregrades der Wachstumsretardierung und der Dopplerbefunde festgelegt. In 9 Fällen (15%) mit hochgradiger Wachstumsretardierung, hochpathologischen Dopplerwerten und extrem niedrigem Geburtsgewicht entschieden sich die Eltern für eine Beendigung der Schwangerschaft ohne Einsatz für den Feten. 4 dieser Schwangerschaften mussten zusätzlich aus mütterlicher Indikation wegen Präeklampsie oder HELLP-Syndrom vorzeitig beendet werden. In 5 Fällen lehnten die Eltern eine operative Intervention bei zweifelhafter Prognose des Neugeborenen ab und nahmen den Tod des Feten in Kauf. In 2 Fällen kam es trotz des Einsatzes der Überwachungsmethoden zum intrauterinen Tod des Feten.

Von den 60 Schwangerschaften mit ARED-Flow wurden 44 – das sind 73% der Fälle – mit allem Einsatz für den Feten beendet. Diese Feten wurden lebend durch Primäre Sectio geboren. 7 der 60 Neugeborenen (12%) verstarben postnatal in einem Beobachtungszeitraum bis zu 14 Monaten (siehe Fallbeschreibungen); bis dahin überlebten 37 Frühgeborene (62%).

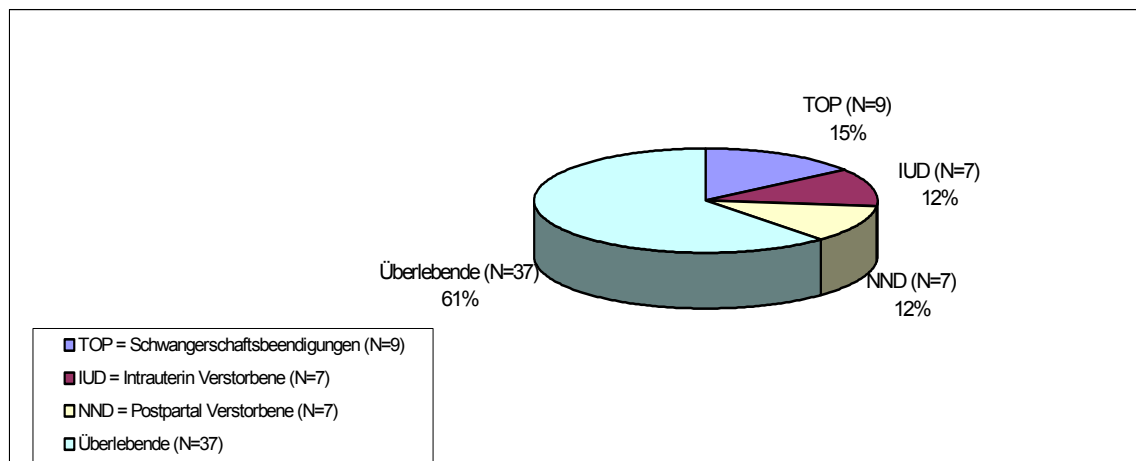


Abb. 28: Mortalität der 60 Feten mit ARED-Flow in einem Beobachtungszeitraum bis zu 14 Monaten postnatal

Insgesamt verstarben 23 der 60 Feten mit ARED-Flow, die Mortalität bis zu einem Beobachtungszeitraum von 14 Monaten postnatal beträgt damit 38%. Die perinatale Mortalität nach der WHO-Definition, die nur die Anzahl der totgeborenen Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht ab 500g und die bis zum 7. Lebenstag verstorbenen Neugeborenen mit einschließt, ist mit 10% (6 von 60 Kindern) sehr viel niedriger. Die Diskrepanz kommt dadurch zustande, dass bei 7 der 9 Schwangerschaftsbeendigungen und bei 4 der 5 intrauterin verstorbenen Feten das Geburtsgewicht weniger als 500g betrug und von den 7 postnatal verstorbenen Frühgeborenen nur 1 innerhalb der ersten 7 Lebenstage verstarb.

### 5.3.2 Vergleich der Mortalität zwischen Feten mit Zero-Flow und Feten mit Reverse-Flow in der A. umbilicalis

Feten, bei denen ein Reverse-Flow in der A. umbilicalis vorlag, hatten im Beobachtungszeitraum bis zu 14 Monaten postnatal eine höhere Mortalitätsrate als Feten mit einem Zero-Flow. Die Mortalität in der Reverse-Flow-Gruppe lag bei 49% (20 von 41 Feten) und in der Zero-Flow-



Gruppe bei 16% (3 von 19 Feten). Dieser Unterschied ist mit  $p = 0,02$  nach dem exakten Test nach Fisher statistisch signifikant.

### 5.3.3 Zeitintervall von der Erstdiagnose eines ARED-Flow bis zum Auftreten eines pathologischen CTG

In den Fällen, in denen ein CTG abgeleitet wurde, lag das Zeitintervall von der Erstdiagnose eines ARED-Flow bis zum Auftreten eines pathologischen CTG zwischen 0 und 16 Tagen.

### 5.3.4 Indikationen zur Entbindung bzw. zur vorzeitigen Schwangerschaftsbeendigung bei 60 Schwangerschaften mit ARED-Flow

41 der 60 Schwangerschaften (68%) wurden wegen Verschlechterung der Dopplerbefunde und/oder pathologischem CTG beendet, 17 (28%) aus mütterlicher Indikation bei Auftreten einer Präeklampsie oder eines HELLP-Syndroms. In einem Fall wurde die Primäre Sectio wegen vorzeitigem Blasensprung und Beckenendlage bei beginnendem Amnioninfektionssyndrom mit 28 SSW durchgeführt, in einem weiteren Fall wegen einer vorzeitigen Plazentalösung mit 28 SSW.

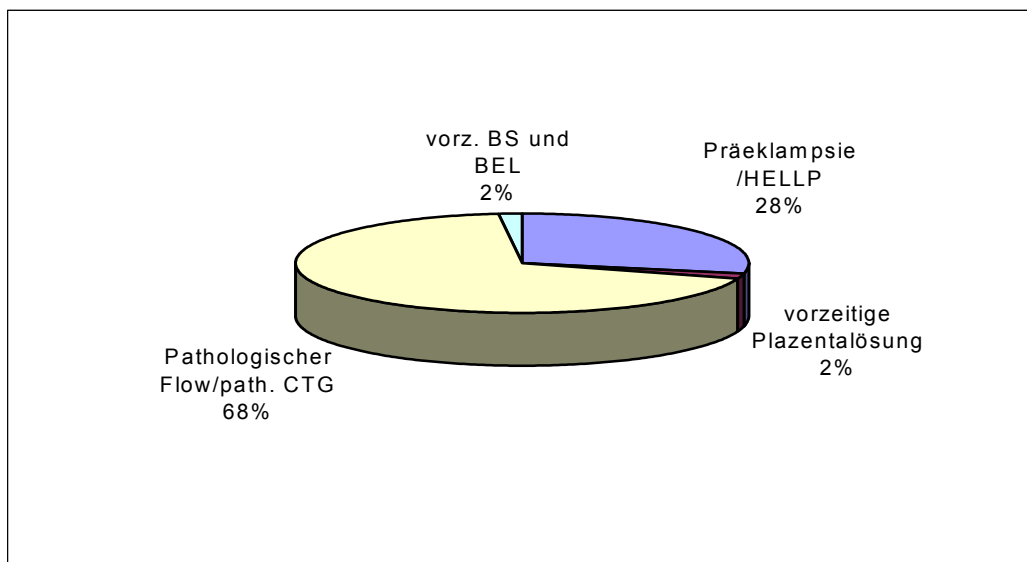


Abb. 29: Indikationen zur Entbindung bzw. zur vorzeitigen Schwangerschaftsbeendigung bei den 60 Feten mit ARED-Flow

### 5.3.5 Vorkommen von Präeklampsie, HELLP-Syndrom und hypertensiver Schwangerschaftserkrankung bei 60 Schwangerschaften mit ARED-Flow

Insgesamt kam es bei 21 (35%) der 60 Schwangerschaften mit ARED-Flow in der fetalen A. umbilicalis entweder zu einer Entwicklung einer Präeklampsie, eines HELLP-Syndroms oder einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung. Eine Präeklampsie trat bei 12 (20%) Schwangerschaften, ein HELLP-Syndrom in 5 Fällen (8%) und eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung in 4 Fällen (7%) auf. Bei den übrigen 39 (65%) ergab sich bis zum Entbindungszeitpunkt kein Anhalt für die Manifestation dieser Erkrankungen (Normalbefund).

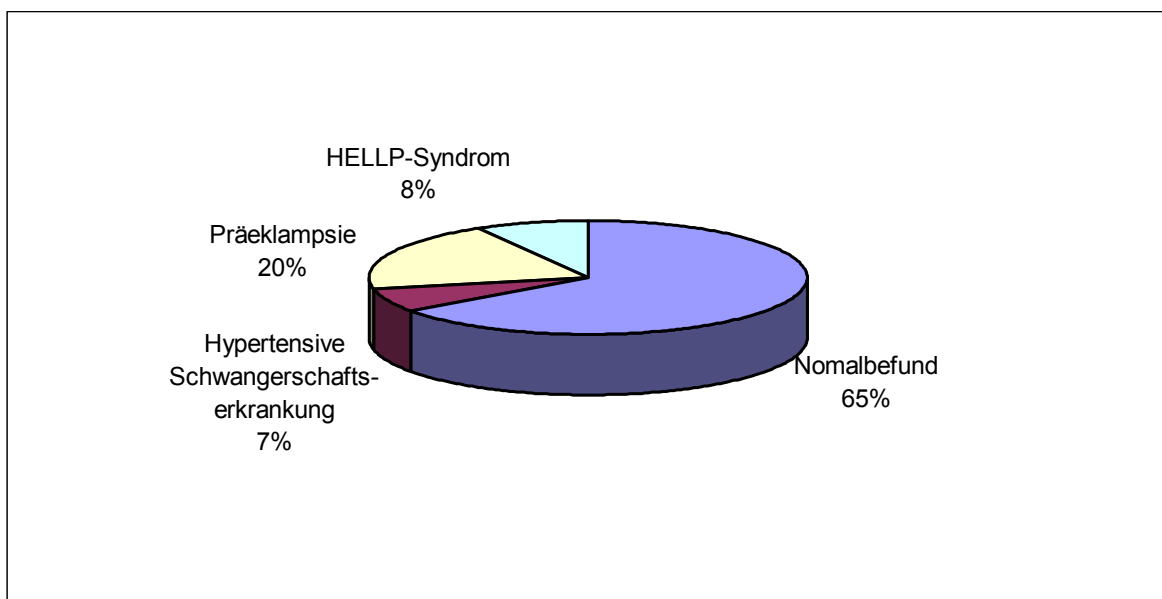


Abb. 30: Auftreten von hypertensiver Schwangerschaftserkrankung, Präeklampsie oder HELLP-Syndrom bei 60 Schwangerschaften mit ARED-Flow in der fetalen A. umbilicalis

### 5.3.6 Geburtsgewichte der 60 Feten mit ARED-Flow

Abb. 31 gibt das Geburtsgewicht der 60 Feten mit ARED-Flow anhand der Percentilkurve des Geburtsgewichtes für Knaben nach Voigt und Schneider wieder. 40 der 60 Feten mit ARED-Flow (67%) lagen mit ihrem Geburtsgewicht unterhalb der 3. Percentile, 12 unterhalb der 10. Percentile (20%) und 8 unterhalb der 25. Percentile (13%). 22 der 23 verstorbenen Feten hatten ein Geburtsgewicht unterhalb der 3. Percentile, 1 postnatal verstorbenes Neugeborenes lag mit seinem Geburtsgewicht (siehe unter Fallbeschreibungen, Fall 4) unterhalb der 25. Percentile.

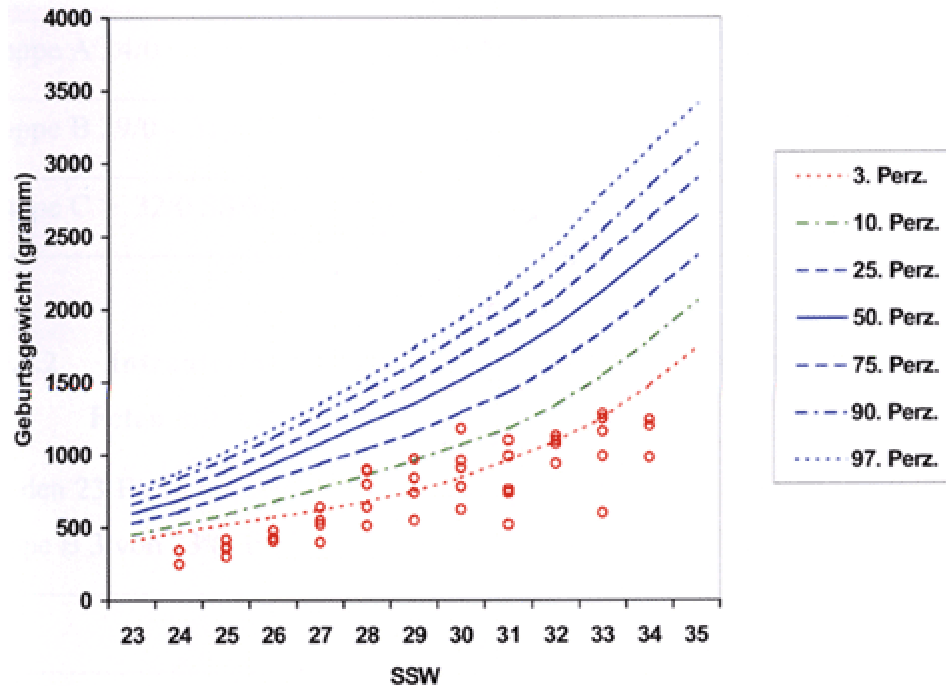


Abb. 31: Geburtsgewichte der 60 Feten ARED-Flow im Vergleich zur Percentilcurve des Geburtsgewichtes für Knaben nach M. Voigt und K.T.M. Schneider

#### 5.4 Untersuchungsgruppen nach dem bei der Entbindung erreichten Schwangerschaftsalter der 60 Feten mit ARED-Flow

Die 60 Feten mit ARED-Flow wurden zur differenzierten Beschreibung der Ergebnisse des fetal outcome nach dem bei der Entbindung erreichten Schwangerschaftsalter in drei Gruppen unterteilt ( $n_{\text{Gesamt}} = 60$ ):

Gruppe A	24/0 – 28/6 SSW	n = 23
Gruppe B	29/0 – 31/6 SSW	n = 23
Gruppe C	> 32/0 SSW	n = 14

##### 5.4.1 Geburtsgewicht nach Untersuchungsgruppen

Das Geburtsgewicht war entsprechend dem Schwangerschaftsalter bei der Entbindung am niedrigsten in der Gruppe A (Mittelwert: 617g), gefolgt von Gruppe B (Mittelwert: 896g) und

Gruppe C (Mittelwert: 1134g) (Gesamtmittelwert: 785g (250-1455g)):

Gruppe A 24/0 – 28/6 SSW	(n = 23) Mittelwert	617g (250g – 1100g)
Gruppe B 29/0 – 31/6 SSW	(n = 23) Mittelwert	896g (520g – 1180g)
Gruppe C > 32/0 SSW	(n = 14) Mittelwert	1134g (600g – 1455g)

#### 5.4.2 Intrauteriner Fruchttod oder vorzeitige Schwangerschaftsbeendigung bei 60 Feten mit ARED-Flow

Von den 23 Feten mit ARED-Flow in der Gruppe A verstarben 12 von 23 (52%) pränatal, in der Gruppe B 3 von 23 (13%) und in der Gruppe C 1 von 14 (7%).

	n <sub>Gesamt</sub>	Pränatal verstorben
Gruppe A 24/0 – 28/6 SSW	(n = 23)	n = 12 (52%)
Gruppe B 29/0 – 31/6 SSW	(n = 23)	n = 3 (13%)
Gruppe C > 32/0 SSW	(n = 14)	n = 1 (7%)

Abb. 32 stellt die prä- und postnatale Mortalität der in Gruppen nach dem bei der Entbindung erreichten Schwangerschaftsalter unterteilten 60 Feten mit ARED-Flow im Beobachtungszeitraum bis zu 14 Monaten postnatal dar. In der Gruppe A mit einem Schwangerschaftsalter zwischen 24/0 und 28/6 SSW verstarben insgesamt 16 von 23 Feten (70%), in der Gruppe B mit einem Schwangerschaftsalter zwischen 29/0 und 31/6 SSW verstarben 5 von 23 Feten (22%) und in der Gruppe C ab 32/0 SSW 2 von 14 Feten (14%). Die Mortalität ist in der Gruppe A mit 70% gegenüber den anderen beiden Gruppen deutlich erhöht.

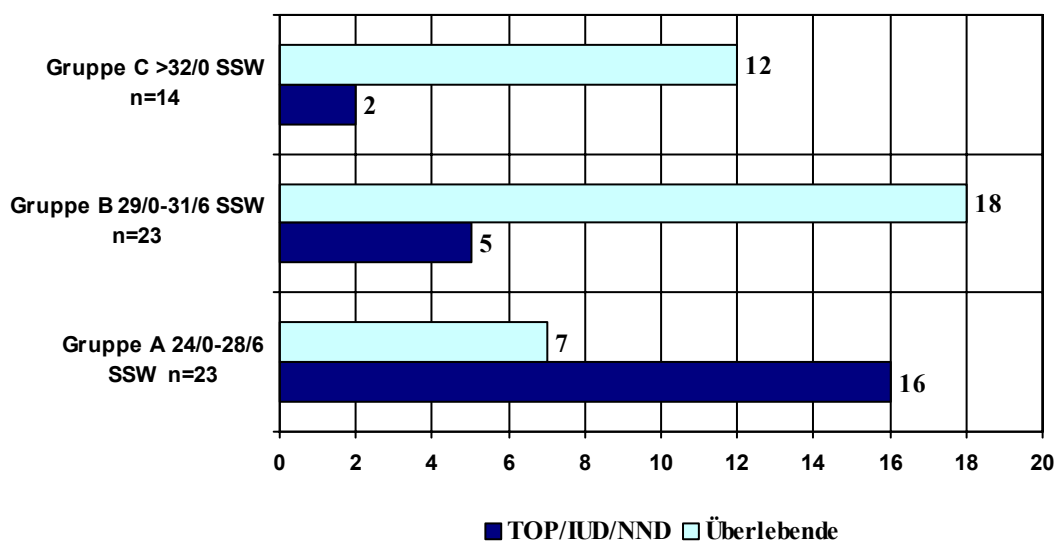


Abb. 32: Mortalität in Gruppen nach dem bei der Entbindung erreichten Schwangerschaftsalter bei 60 Feten mit ARED-Flow

## 5.5 Schwangerschaftsverlauf und Sectioindikationen bei 44 lebendgeborenen Feten mit ARED-Flow

### 5.5.1 Zeitlicher Schwangerschaftsverlauf der 44 lebendgeborenen Feten mit ARED-Flow

Aus Gründen des perinatalen Managements untersuchten wir die Schwangerschaftsdauer nach Diagnosestellung eines ARED-Flow. Einbezogen in diese Untersuchung wurden nur die Schwangerschaften der 44 lebendgeborenen Feten. Abb. 33 zeigt, dass bereits nach 6 Tagen nach Erstdiagnose eines ARED-Flow 50 % aller Schwangerschaften beendet wurden. Die längste Schwangerschaftsdauer nach Diagnosestellung betrug 68 Tage, die kürzeste 0 Tage.

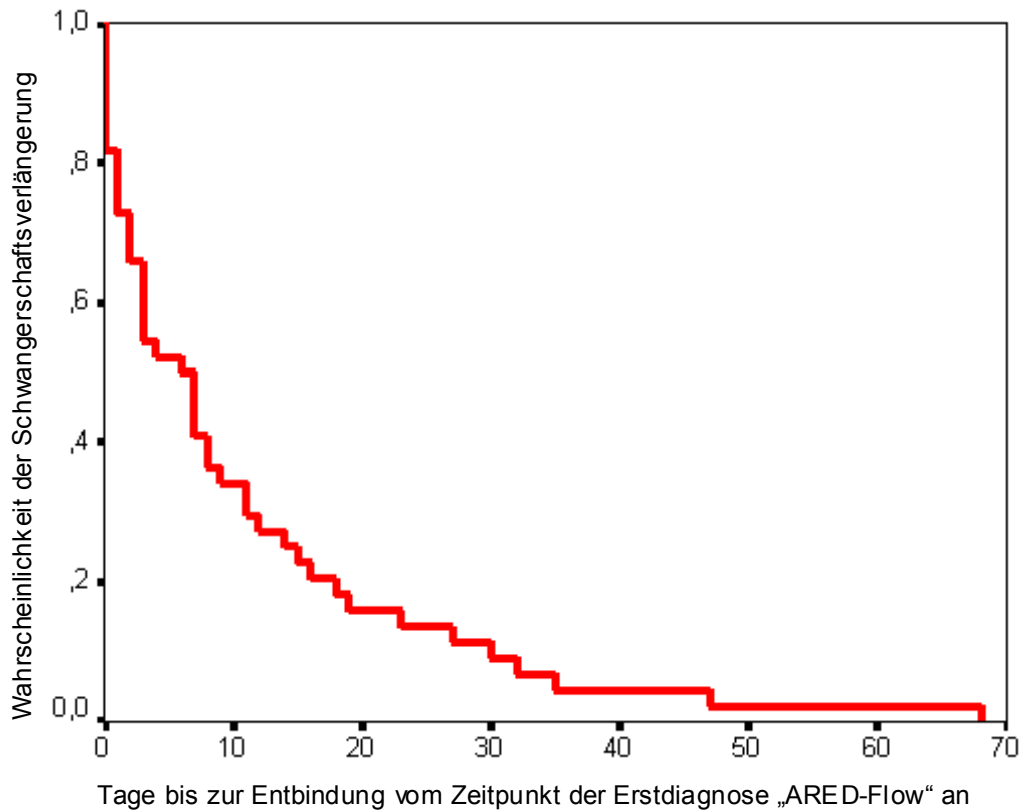


Abb. 33: Wahrscheinlichkeit der Schwangerschaftsverlängerung nach dem Zeitpunkt der Erstdiagnose eines ARED-Flow bei 44 lebendgeborenen Feten

### 5.5.2 Schwangerschaftsdauer nach Erstdiagnose eines ARED-Flow in Abhängigkeit von der Sectioindikation bei 44 lebendgeborenen Feten

Nachfolgend wurde die Frage untersucht, ob es einen Unterschied bezüglich der Schwangerschaftsdauer nach Erstdiagnose eines ARED-Flow zwischen den Schwangerschaften gibt, die aus mütterlicher und denen, die aus kindlicher Indikation beendet werden mussten. Einbezogen in diese Untersuchung wurden nur die 44 Schwangerschaften, die mit vollem Einsatz für den Feten durch primäre Sectio beendet wurden.

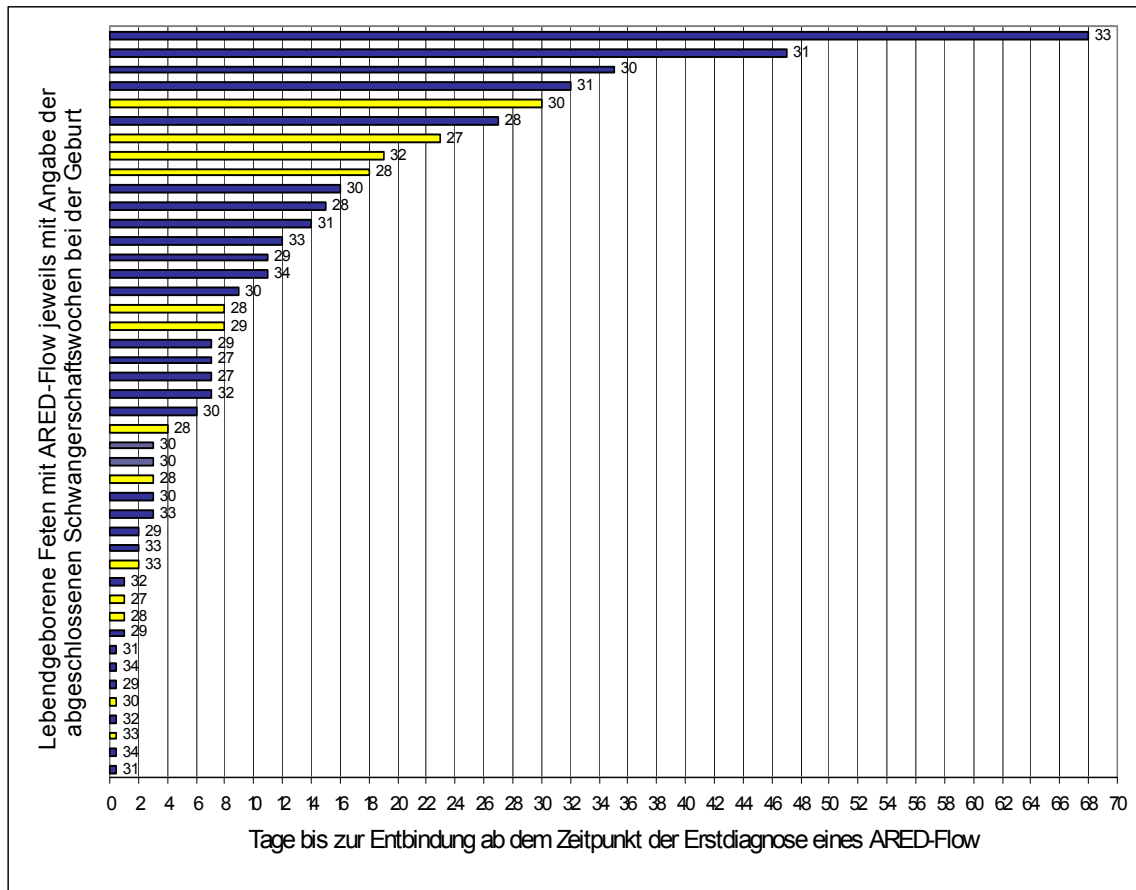


Abb. 34: Dauer der Schwangerschaften ab dem Zeitpunkt der Diagnose eines ARED-Flow in der A. umbilicalis bei 44 lebendgeborenen Feten mit Angabe der abgeschlossenen Schwangerschaftswochen bei der Entbindung; mit gelb sind die Schwangerschaften gekennzeichnet, die aus mütterlicher Indikation wegen Präeklampsie oder HELLP-Syndrom beendet werden mussten

Bezüglich der Dauer der Schwangerschaft (in Tagen) vom Zeitpunkt der Erstdiagnose des ARED-Flow bis zum Entbindungszeitpunkt zeigte sich, dass in der Gruppe der Schwangerschaften, die aus mütterlicher Indikation wegen Präeklampsie oder HELLP-Syndrom beendet werden mussten, 4 Tage nach Diagnosestellung eines ARED-Flow bereits 50% beendet worden waren. In der Gruppe der Schwangerschaften, die aus kindlicher Indikation wegen Verschlechterung der Dopplerbefunde und/oder pathologischem CTG beendet werden mussten, war dies erst nach 7 Tagen der Fall.

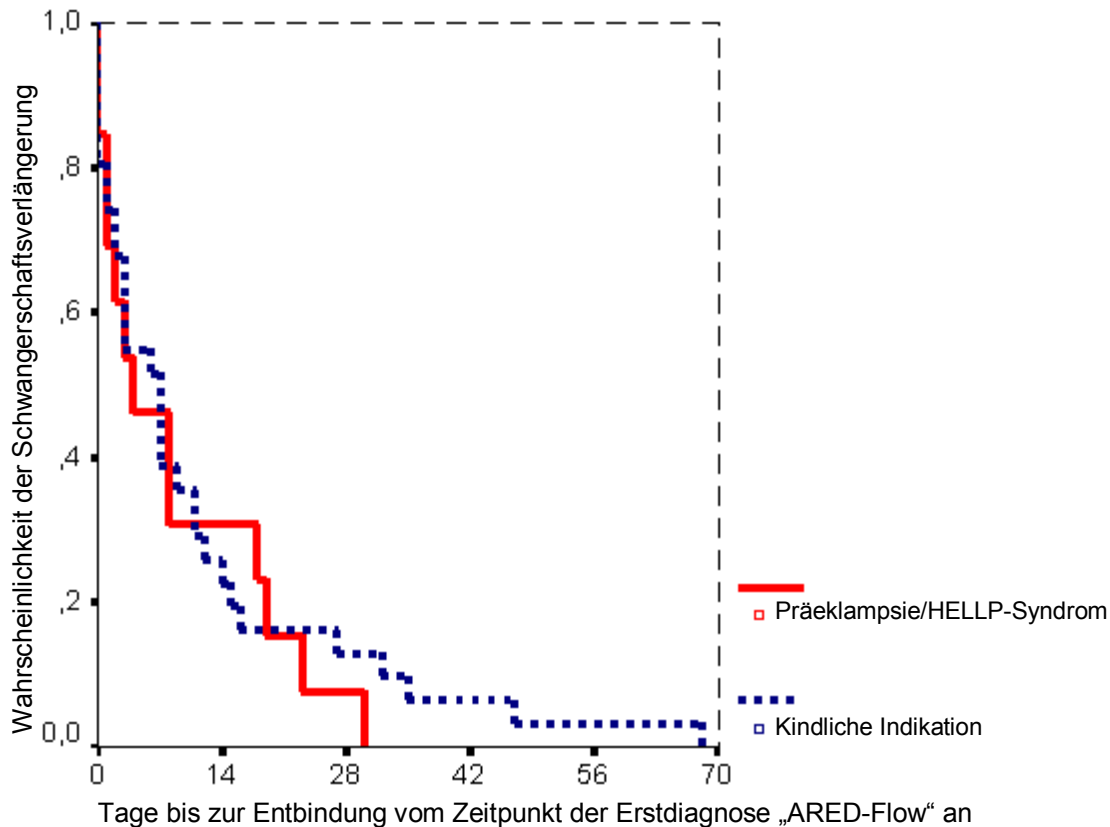


Abb. 35: Wahrscheinlichkeit der Schwangerschaftsverlängerung nach dem Zeitpunkt der Erstdiagnose eines ARED-Flow bei 44 lebendgeborenen Feten im Vergleich zwischen Schwangerschaften, die aus mütterlicher Indikation wegen Präeklampsie oder HELLP-Syndrom und denen, die aus kindlicher Indikation beendet wurden

### 5.5.3 Sectioindikationen bei 44 lebendgeborenen Feten mit ARED-Flow

44 der 60 Feten mit ARED-Flow wurden mit vollem Einsatz lebend und durch primäre Sectio caesarea geboren. Wegen gleichzeitigem Auftreten eines pathologischen Flow (bzw. einer Flowverschlechterung) und eines pathologischen CTG wurde in 12 der 44 Fälle (27%) eine primäre Sectio indiziert. Bei 9 Schwangerschaften (21%) wurde die Sectio allein wegen des pathologischen Flow, bei 8 (18%) wegen eines pathologischen CTG durchgeführt. Wegen Präeklampsie oder HELLP-Syndrom mussten 13 der 44 (30%) Schwangerschaften durch Sectio beendet werden. In einem Fall (2%) wurde die Sectio wegen vorzeitigem Blasensprung und Beckenendlage bei beginnendem Amnioninfektionssyndrom mit 28 SSW durchgeführt. Bei einer weiteren Schwangerschaft (2%) kam es mit 28 SSW zu einer vorzeitigen Plazentalösung, die eine Sectio erforderlich machte.



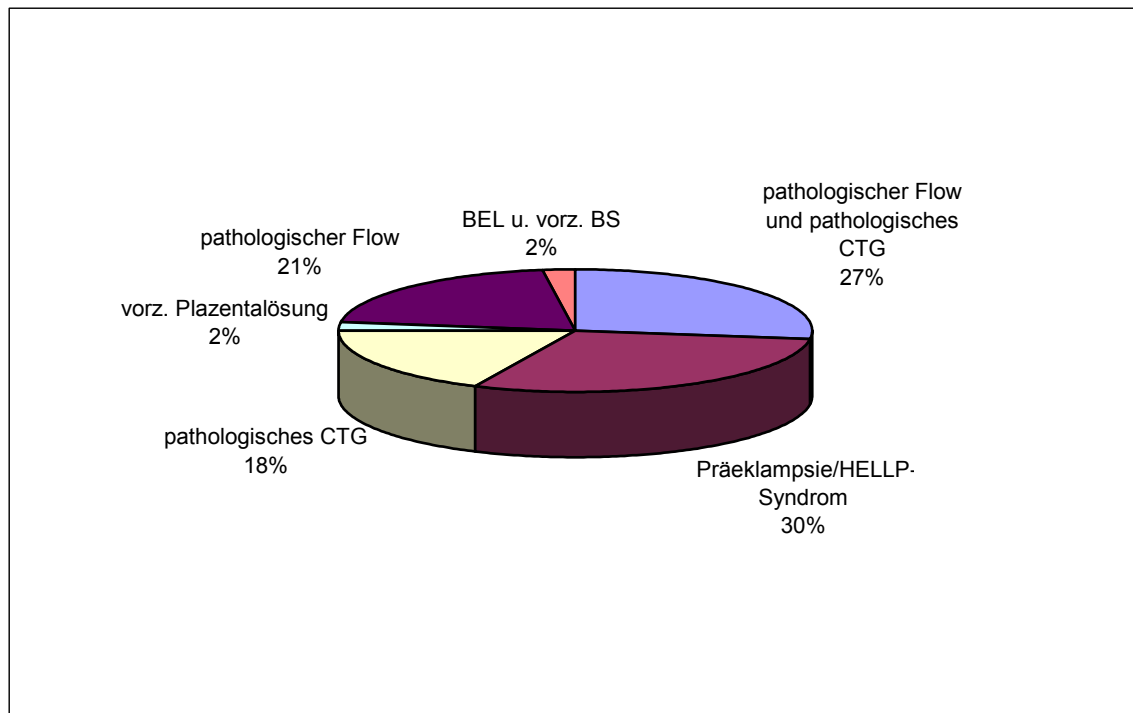


Abb. 36: Indikationen zur Primären Sectio caesarea bei 44 lebendgeborenen Feten mit ARED-Flow in der A. umbilicalis

### ***5.6 Vergleich des fetal outcome der in drei Gruppen (A, B und C) nach dem bei der Entbindung erreichten Schwangerschaftsalter unterteilten 44 lebendgeborenen Feten***

Die verschiedenen Parameter des fetal outcome der in drei Gruppen (A, B und C) nach dem bei der Entbindung erreichten Schwangerschaftsalter unterteilten 44 lebendgeborenen Feten wurden miteinander verglichen und sind in Tab. 3 dargestellt.

**Tab. 3: Vergleich des fetal outcome der in drei Gruppen (A, B und C) nach dem erreichten Schwangerschaftsalter bei der Entbindung unterteilten 44 lebendgeborenen Feten** (Absolute Anzahl der Lebendgeborenen (Prozentualer Anteil an Gesamtzahl in der jeweiligen Gruppe); Stdabw: Standardabweichung

	<b>Gruppe A</b> 24/0 – 28/6 SSW (n = 11)= 100%	<b>Gruppe B</b> 29/0 – 31/6 SSW (n = 20)= 100%	<b>Gruppe C</b> ≥ 32/0 SSW (n = 13) = 100%	<b>Gesamt</b> (n = 44) = 100%	<b>p</b>
<b>Mortalität</b>	4 (36,4%)	2 (10,0%)	1 (7,7%)	7 (15,9%)	n. s. °, p = 0,09
<b>pH</b> Mittelwert ± Stdabw	** (n = 10) 7,18 ± 0,16	** (n = 19) 7,25 ± 0,07	7,27 ± 0,05	7,24 ± 0,10	n. s. °°, p = 0,36
<b>Bronchopulmonale Dysplasie</b>	*(n = 8) 2 (25,0%)	5 (25,0%)	1 (7,7%)	(n = 41) 8 (19,5%)	n. s. °, p = 0,43
<b>Beatmungsnotwendigkeit</b>	11 (100%)	12 (60,0%)	3 (23,1%)	26 (59,1%)	p = 0,001 °
<b>Apgarwert nach 5 min</b> Mittelwert ± Stdabw	7 ± 1	8 ± 1	9 ± 1	8 ± 1	p = 0,003 °°
<b>Apgarwert nach 10 min</b> Mittelwert ± Stdabw	8 ± 1	9 ± 1	9 ± 1	9 ± 1	p = 0,01 °°
<b>Geburtsgewicht</b> Mittelwert ± Stdabw Spannweite	692g ± 174g 445 – 925g	845g ± 193g 520 – 1180g	1152g ± 141g 940 – 1455g	898g ± 246g 445 – 1455g	p < 0,0001 °°
<b>Offener Ductus arteriosus</b>	4 (36,4%)	5 (25,0%)	1 (7,7%)	10 (22,7%)	n. s. °, p = 0,24
<b>Darm-OP wegen Ileus oder Volvulus</b>	1 (9,1%)	2 (10,5%)	1 (7,7%)	4 (9,3%)	n. s. °, p = 0,96
<b>Nekrotisierende Enterocolitis</b>	1 (9,1%)	1 (5,0%)	2 (15,4%)	4 (9,1%)	n. s. °, p = 0,60
<b>Darmkomplikationen</b>	1 (9,1%)	3 (15,0%)	3 (23,1%)	7 (15,9)	n. s. ^, p = 0,76
<b>Periventrikuläre Leukomalazie</b>	4 (36,4%)	0	0	4 (9,1%)	p = 0,002 ^
<b>Atemnotsyndrom</b>	11 (100%)	7 (35,0%)	1 (7,7%)	19 (43,2%)	p < 0,0001 °
<b>Peri- und/oder intraventrikuläre Hämorrhagie</b>	3 (27,3%)	3 (15,0%)	1 (7,7%)	7 (15,9%)	n. s. °, p = 0,34
<b>Peri- und/oder intraventrikuläre Hämorrhagie &gt; II. Grades</b>	1 (9,1%)	0	1 (7,7%)	2 (4,6%)	n. s. ^, p = 0,29
<b>Neurologische Auffälligkeiten</b>	8 (72,7%)	9 (45%)	1 (7,7%)	18 (40,9%)	p = 0,005 °

Gruppe A: n = 8, da 3 Frühgeborene vor Ablauf von 36 Wochen postmenstruellen Alters verstorben sind

° Chi-Quadrat nach Pearson °° Kruskal-Wallis-Test ^ Exakter Test nach Fisher

\*\* Gruppe A: n=10, da 1 pH-Wert fehlte, Gruppe B: n=19, da 1 pH-Wert fehlte

Hinsichtlich der Morbidität gibt es beim Vergleich der in drei Gruppen (A, B und C) nach dem bei der Entbindung erreichten Schwangerschaftsalter unterteilten 44 lebendgeborenen Feten signifikante Unterschiede in der Beatmungsnotwendigkeit, bei dem Apgar-Wert nach 5 und nach 10 Minuten, beim Geburtsgewicht, bei der periventrikulären Leukomalazie, beim Atemnotsyndrom und bei den neurologischen Auffälligkeiten zum Zeitpunkt der Entlassung aus der neonatologischen Klinik.

Zwischen 24/0 und 28/6 SSW (Gruppe A) sind alle Neugeborenen beatmungspflichtig, zwischen 29/0 und 31/6 SSW (Gruppe B) sind es 60% der Neugeborenen und ab 32/0 SSW (Gruppe C) nur noch 23%. Der Mittelwert des Apgar-Wertes nach 5 Minuten liegt in Gruppe A mit 7 am niedrigsten, gefolgt von Gruppe B mit 8 und von Gruppe C mit 9. Der Mittelwert nach 10 Minuten nähert sich etwas an: Gruppe A mit 8 und die Gruppen B und C mit jeweils 9. Die Geburtsgewichte in Gruppe A sind niedriger als in Gruppe B und in Gruppe B niedriger als in Gruppe C. Mit zunehmendem Schwangerschaftsalter kommt es immer weniger zur Entwicklung eines Atemnotsyndroms, dieses entwickeln in Gruppe A alle Neugeborenen, in Gruppe B noch 35% und in Gruppe C nur noch 8%. Eine periventrikuläre Leukomalazie kommt nur in Gruppe A bei 36% der Neugeborenen vor. Neurologische Auffälligkeiten, die bis zur Entlassung der Frühgeborenen aus der Klinik für Neonatologie aufgetreten sind – in Form von klinischen Auffälligkeiten wie Krämpfen oder Tonusveränderungen oder in Form von Auffälligkeiten im EEG oder im Schädelsonogramm – liegen in der Gruppe A zu 73%, in Gruppe B zu 45% und in Gruppe C nur noch in 1% der Fälle vor. Diese Unterschiede sind signifikant.

Nicht signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen bestehen bei folgenden Variablen: postnatale Mortalität, pH-Wert, Vorliegen einer bronchopulmonalen Dysplasie oder eines offenen Ductus arteriosus. Ebenfalls nicht signifikant ist die Anzahl von notwendig gewordenen Darmoperationen wegen eines Ileus oder Volvulus, das Vorkommen einer nekrotisierenden Enterocolitis, einer peri- und/oder intraventrikulären Hämorrhagie und einer intraventrikulären Hämorrhagie > II. Grades.

Die postnatale Mortalität der 44 lebendgeborenen Feten beträgt 16%. Die postnatale Mortalität ist in Gruppe A mit 36% gegenüber den Gruppen B (10%) und C (8%) erhöht. Die pH-Werte liegen bei Gruppe A mit einem Mittelwert von 7,18 am niedrigsten. Bei Gruppe B (7,25) und bei Gruppe C (7,27) nähern sie sich aneinander an und sind deutlich höher als in Gruppe A. Eine bronchopulmonale Dysplasie ist gleich häufig in Gruppe A und B (beide jeweils 25%) vertreten. In Gruppe C kommt sie nur in 8% der Fälle vor. Tendenziell nimmt die Häufigkeit für das

Bestehen eines offenen Ductus arteriosus mit dem Schwangerschaftsalter ab: in Gruppe A: 36%, in Gruppe B: 25%, in Gruppe C: 8%.

## **5.7 Fallbeschreibungen**

Von den 44 lebendgeborenen Feten verstarben sieben postnatal innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 14 Monaten.

### **5.7.1 Fall 1**

Das erste dieser Neugeborenen verstarb am zweiten Lebenstag an den Folgen einer intrauterinen Azidose und einer Hirnblutung IV. Grades. Die Sectio war wegen Flowverschlechterung mit Reverse-Flow im Ductus venosus und wegen pathologischem CTG nach 27 SSW durchgeführt worden, Geburtsgewicht: 520 g, männlich, Apgar: 2/7/8, Nabelarterien-pH: 6,94.

Das Neugeborene wurde sofort postnatal intubiert und beatmet, die Azidose durch Pufferung und Beatmung rasch ausgeglichen. Am zweiten Lebenstag kam es zu massiven zerebralen Krämpfen, die durch eine akute Hirnblutung IV. Grades links mit Entwicklung eines deutlichen Hydrozephalus bedingt waren. Nach zunehmendem Blutdruckabfall bei fehlender Diurese wurden die intensivmedizinischen Maßnahmen wegen der Schwere des Befundes und im Einvernehmen mit den Eltern beendet, so dass das Kind noch am gleichen Tag verstarb.

### **5.7.2 Fall 2**

Das zweite Neugeborene verstarb am 15. Lebenstag an den Folgen einer intrauterinen Azidose. Bereits 7 Tage vor der Entbindung bestand bei schwerer IUGR mit Anhydramnion ein Nullfluss im Ductus venosus. Wegen dringendem Kinderwunsch und bei belasteter Anamnese wünschte die Mutter trotz der schlechten Prognose den vollen Einsatz für den Feten. Daher fiel der Entschluss zur Sectio mit 27 SSW bei hochpathologischen Dopplerwerten mit Zentralisation und Reverse-Flow im Ductus venosus, Geburtsgewicht: 550g, weiblich, Apgar: 2/4/6, Nabelarterien-pH: 6,90.

Es erfolgte die primäre Intubation und Beatmung. Wegen einer Hypotension und nachlassender Urinausscheidung erhielt das Neugeborene eine Adrenalinlauerinfusion, deren Beendigung am 8. Lebenstag möglich wurde. Am 12. Lebenstag konnte bei abnehmendem Beatmungsbedarf die

Extubation erfolgen. Unter Atemunterstützung mit CPAP war der Allgemeinzustand bis zum 14. Lebenstag stabil. Dann kam es zu einer akuten Verschlechterung des kindlichen Zustandes, zu einem hohen Beatmungsbedarf ohne Besserungstendenz, zu zunehmenden Aszites und schließlich zu einer kaum beherrschbaren Azidose bei wiederholter medikamentöser Puffertherapie sowie zu einem Sistieren der Urinausscheidung mit konsekutiver Hyperkaliämie. Das Neugeborene verstarb nach 15 Lebenstagen in tiefer Azidose (pH 6,8) unter dem klinischen Bild eines septischen Schockgeschehens. Die mikrobiologischen Befunde waren sämtlich ohne Erregernachweis. Eine Obduktion des Kindes wurde von den Eltern abgelehnt.

### **5.7.3 Fall 3**

Ein weiteres Kind verstarb mit sechseinhalb Monaten durch einen nach septischen Schock ausgelösten Myokardinfarkt. Dopplersonographisch lag ein ARED-Flow in der A. umbilicalis und eine Kreislaufzentralisation bei unauffälligem Befund des Ductus venosus vor. Es bestand ein Oligohydramnion, und es waren hyperechogene Darmschlingen sichtbar. Die Sectio wurde wegen schwerer Präeklampsie der Mutter nach 28 SSW indiziert, Geburtsgewicht: 515g, weiblich, Apgar: 7/9/9, Nabelarterien-pH: 7,23.

Das Kind wurde intubiert und beatmet. Am 2. Lebenstag musste eine notfallmäßige Operation wegen Dünndarmvolvulus mit partieller Dünndarmresektion und Stomaanlage durchgeführt werden. Am 8. und am 11. Lebenstag erfolgten weitere Darmoperationen, bei denen jeweils Dünndarmperforationen übernäht wurden. Am 16. Lebenstag traten vorübergehend krampfverdächtige Erscheinungen auf, die medikamentös behandelt wurden. Nach einem Monat konnte die Extubation erfolgen. Im 2. Monat musste erneut eine Re-Laparotomie mit Anlage einer Bishop-Coop'schen Anastomose durchgeführt werden. Das Kind konnte wegen einer Entleerung großer Mengen von Darmsaft über das Stoma nur parenteral ernährt werden. Auch nach der Rückverlagerung des Stomas nach 3 Monaten musste wegen zunehmender Subileusproblematik auf einen Nahrungsaufbau über eine liegende Magensonde verzichtet werden. Wieder musste eine intestinale Revision – diesmal mit Enterostomie, Zökumresektion und Jejunoscendostomie – durchgeführt werden. Nach der Operation stabilisierte sich das Kind. Nach 6 Monaten entwickelte es neben einer zunehmenden Ileussympomatik eine respiratorische Insuffizienz, weshalb es wieder intubiert werden musste. Röntgenologisch zeigten sich die Zeichen einer bronchopulmonalen Dysplasie. Unter maximaler Unterstützung mit Katecholaminen konnte der Blutdruck nicht stabilisiert werden, so dass das Kind bei

Multiorganversagen nach sechseinhalb Monaten verstarb. Die Obduktion ergab als Todesursache einen akuten Myokardinfarkt, der wahrscheinlich im Rahmen eines septischen Schocks entstanden war. Aus Abstrichen von den Nieren und vom zentralen Venenkatheter ließen sich *E. coli* nachweisen. Als Grunderkrankung zeigten sich eine hypoplastische Hypoganglionose des Dünndarms und eine Hypoplasie der Nervenzellen von Dick- und Dünndarm.

#### **5.7.4 Fall 4**

Ein 4. Kind verstarb am 8. Lebenstag an den Folgen eines therapeutisch nicht mehr zu beeinflussenden Multiorganversagens mit Blutungsneigung nach Postasphyxiesyndrom. Dopplersonographisch fand sich ein Reverse-Flow in der A. umbilicalis, eine Kreislaufzentralisation sowie ein pathologisch erhöhter Widerstand im Ductus venosus mit noch positiver A-Welle. Die Sectio erfolgte wegen des pathologischen Flow und wegen CRP-Anstiegs der Mutter nach vorzeitigem Blasensprung nach 28 SSW, Geburtsgewicht: 925g, männlich, Apgar: 3/7/8, Nabelarterien-pH: fehlt.

Bei dem sich anfangs in einem instabilen Zustand mit gemischter Azidose befindenden Neugeborenen kam es durch Pufferung und forcierter Beatmung zu einer Stabilisierung des Allgemeinzustandes. Bereits am 1. Lebenstag fielen eine Blutungsneigung und eine Gerinnungsstörung auf, die trotz Substitution nicht verbessert werden konnten. Bei einem hämodynamisch bedeutsamen offenen Ductus arteriosus mit Links-Rechts-Shunt erfolgte am 5. Lebenstag die operative Ligatur. Am 6. Lebenstag trat eine akute Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit akutem Nierenversagen auf. Trotz intensiver Therapie mit Katecholaminen zeigte sich ein kontinuierlicher Blutdruckabfall, so dass das Neugeborene am 8. Lebenstag an den Folgen des therapeutisch nicht mehr zu beeinflussenden Multiorganversagens nach Postasphyxiesyndrom verstarb.

#### **5.7.5 Fall 5**

Ein weiteres Kind verstarb mit 14 Monaten an einem akuten Rechtsherzversagen bei schwerer pulmonaler Hypertonie im Rahmen einer bronchopulmonalen Dysplasie. Dopplersonographisch zeigte sich ein Zero-Flow in der A. umbilicalis mit Zentralisation bei unauffälligem Dopplerbefund des Ductus venosus. Die Sectio erfolgte wegen pathologischem CTG nach 29 SSW, Geburtsgewicht: 640 g, männlich, Apgar: 1/4/7 Nabelarterien-pH: fehlt.

Nach anfänglicher Intubation und Beatmung konnte das Neugeborene am 14. Lebenstag extubiert werden. Radiologisch zeigten sich bereits deutliche Zeichen der BPD. Unter Theophyllingabe traten jedoch bei einem Sauerstoffbedarf von 25% kaum Apnoen auf. Das Kind erhielt eine Dexamethasonkur, nach deren Ablauf nach 2 Monaten ein deutlicher Anstieg des Sauerstoffbedarfs bis 50% notwendig wurde. Die radiologischen Zeichen der BPD waren zunehmend bei beginnender Rechtsherzhypertrophie. Im weiteren Verlauf kam es immer wieder zu Phasen der akuten respiratorischen Insuffizienz, die nur mit zeitweiser Intubation und Beatmung beherrscht werden konnten; dabei war der Verlauf der BPD progredient. Nach 14 Monaten trat wieder eine langsame Zustandsbeeinträchtigung mit Intubations- und Beatmungspflicht bei extremer, anhaltender Tachycardie auf. Das Kind verstarb durch Herzstillstand, der vermutlich durch ein akutes Rechtsherzversagen bei schwerer pulmonaler Hypertonie im Rahmen der BPD bedingt.

#### **5.7.6 Fall 6**

Ein 6. Kind ist an den Folgen einer BPD nach einem Jahr postnatal verstorben. Die Sectio erfolgte wegen Flowverschlechterung bei pathologisch erhöhtem Widerstand im Ductus venosus mit noch positiver A-Welle bei ARED-Flow mit Kreislaufzentralisation nach 31 SSW, Geburtsgewicht: 520 g, männlich, Apgar: 6/7/7, Nabelarterien-pH: 7,26.

#### **5.7.7 Fall 7**

Aufgrund einer Sepsis nach nekrotisierender Peritonitis mit Perforation verstarb ein Neugeborenes am 19. Lebenstag. Die Sectio erfolgte am Aufnahmetag in der Klinik wegen Reverse-Flow in der A. umbilicalis bei Kreislaufzentralisation und wegen fetaler Bradycardie im CTG nach 34 SSW, Geburtsgewicht: 980 g, weiblich, Apgar: 3/8/9, Nabelarterien-pH: 7,22.

Der klinische Zustand des Neugeborenen war zunächst stabil. Am 6. Lebenstag kam es zu einer dramatischen Zustandsverschlechterung unter dem Vollbild einer Sepsis mit radiologisch gesicherter nekrotisierender Enterocolitis (NEC) und Entwicklung eines septischen Schockgeschehens. Unter Intubation, Beatmung und dem Einsatz hochdosierter Katecholamine gelang eine Stabilisierung des Zustandes. Eine schwere Gerinnungsstörung wurde durch ständige Substitution behandelt. Für eine Darmperforation bestand kein hinreichend starker Verdacht, so dass bei dem extrem instabilen Zustand des Kindes kein explorativer operativer Eingriff

vorgenommen wurde. Am 14. Lebenstag wurde sonographisch eine Hirnblutung III. Grades links und II. Grades rechts festgestellt. Am 19. Lebenstag trat dann plötzlich unter suffizienter Beatmung eine Zustandsverschlechterung mit zunehmender Bradycardie auf, die rasch zum Tod des Kindes führte. Der Obduktionsbefund ergab eine makroskopisch frische Perforation im Quercolon mit Mekonium in der freien Bauchhöhle. Es wurde vermutet, dass zunächst eine gedeckte Perforation bestanden hatte, die im Zusammenhang mit der NEC eingetreten war und die den septischen Prozess aufrecht erhielt. Der schnelle finale Ausgang wurde auf ein zweites Perforationsgeschehen zurückgeführt.

### ***5.8 Fetal outcome der 44 lebendgeborenen Feten mit ARED-Flow und Vergleich mit einer Matchgruppe***

Nachfolgend sollte die Frage untersucht werden, ob und inwieweit sich die postnatale Morbidität und Mortalität der 44 lebendgeborenen Feten mit ARED-Flow im Vergleich zu einer gematchten Kontrollgruppe 44 normgewichtiger Frühgeborener unterscheidet. Diese Frühgeborenen wurden nach dem bei der Entbindung bestehenden Gestationsalter der lebendgeborenen Feten mit ARED-Flow 1 : 1 gematcht. Tab. 4 zeigt die Ergebnisse dieser Untersuchung hinsichtlich der Mortalität und verschiedener Parameter der Morbidität.



**Tab. 4: Fetal outcome der 44 lebendgeborenen Feten mit ARED-Flow und Vergleich mit einer Matchgruppe (Die Matchgruppe besteht aus 44 normgewichtigen Frühgeborenen, die nach dem bei der Entbindung bestehenden Gestationsalter der lebendgeborenen Feten mit ARED-Flow 1 : 1 gematcht wurden); Stdabw: Standardabweichung**

	<b>Gruppe ARED-Flow (n = 44)</b>	<b>mit Matchgruppe (n = 44)</b>	<b>P Odds-Ratio (=OR) mit 95%Konfidenzintervall</b>
<b>Mortalität</b>	7 (15,9%)	1 (2,3%)	n. s.*, p=0,058*, OR=8,1 [1,0;71,4]
<b>PH</b>			
Mittelwert $\pm$ Stdabw	7,24 $\pm$ 0,10	7,31 $\pm$ 0,08	,001°
Bronchopulmonale Dysplasie	**8 (19,5%)	0	,002*, OR=10,4
Beatmungsnotwendigkeit	26 (59,1%)	24 (54,5%)	n. s.*, OR=1,2 [0,5;2,8]
<b>Apgarwert nach 5 min</b>			
Mittelwert $\pm$ Stdabw	8,1 $\pm$ 1,4	7,8 $\pm$ 1,4	n. s.°
<b>Apgarwert nach 10 min</b>			
Mittelwert $\pm$ Stdabw	8,5 $\pm$ 0,9	8,3 $\pm$ 1,1	n. s.°
<b>Geburtsgewicht</b>			
Mittelwert $\pm$ Stdabw	898g $\pm$ 246g	1564g $\pm$ 419g	< ,0001°
Spannweite	445g – 1455g	930 – 2720g	
<b>Offener Ductus arteriosus</b>	10 (22,7%)	12 (27,3%)	n. s.*, OR=0,8 [0,3;2,1]
<b>Darm-OP wegen Ileus o. Volvulus</b>	4 (9,1%)	0	n. s.*, OR=4,5
<b>Nekrotisierende Enterocolitis</b>	4 (9,1%)	0	n. s.*, OR=4,4
<b>Darmkomplikationen</b>	7 (15,9%)	0	0,01*, OR=8,3
<b>Periventrikuläre Leukomalazie</b>	4 (9,1%)	4 (9,1%)	n. s.*, OR=1 [0,2;4,3]
<b>Atemnotsyndrom</b>	19 (43,2%)	20 (45,5%)	n. s.*, OR=0,9 [0,4;2,1]
<b>Peri- und intraventrikuläre Hämorrhagie</b>	7 (15,9%)	3 (6,8%)	n. s.*, OR=2,6 [0,6;10,8]
<b>Peri- und intraventrikuläre Hämorrhagie &gt; II. Grades</b>	2 (4,5%)	0	n. s.*, OR=2,1 [1,7;2,6]
<b>Neurologische Auffälligkeiten</b>	18 (40,9%)	13 (29,5%)	n. s.*, OR=1,7 [0,7;4,0]
<b>Geschlecht:</b>			
Männlich:	22 (50,0%)	31 (70,5%)	
Weiblich:	22 (50,0%)	13 (29,5%)	n. s. *

\* Exakter Test nach Fisher ° Mann-Whitney-Test

\*\* n = 41, da 3 Frühgeborene in der ARED-Gruppe vor Ablauf von 36 Wochen postmenstruellen Alters verstorben sind

Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen bestehen in der Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie, bei dem postnatal gemessenen Nabelarterien-pH-Wert, beim

Geburtsgewicht und beim Auftreten von Darmkomplikationen. In der Gruppe mit ARED-Flow entwickelten 8 von 41 (20%) Kindern eine bronchopulmonale Dysplasie gegenüber keinem Kind in der Matchgruppe. 3 Kinder der ARED-Gruppe verstarben vor Ablauf von 36 Wochen postmenstruellen Alters. Der Unterschied ist signifikant.

Der Mittelwert aller pH-Werte in der ARED-Gruppe ist, obwohl alle Feten per Sectio entbunden wurden, mit 7,24 niedriger als mit 7,31 in der Matchgruppe, in der 21 von 44 (48%) der Entbindungen Spontangeburt waren und nur 23 von 44 (52%) Sectiones. Das Geburtsgewicht ist in der ARED-Gruppe mit einem Mittelwert von 898 g gegenüber der Matchgruppe mit einem Mittelwert von 1564 g deutlich niedriger.

6 der 44 Frühgeborenen (16%) in der ARED-Gruppe hatten Darmkomplikationen in Form einer nekrotisierenden Enterocolitis oder in Form von Darmoperationen wegen Ileus oder Volvulus. In der Matchgruppe war von diesen Komplikationen kein Kind betroffen, weshalb der Unterschied signifikant und das Risiko für Darmkomplikationen in der ARED-Gruppe 8-fach erhöht ist. Im Einzelnen besteht für die ARED-Gruppe gegenüber der Matchgruppe ein 4,5-fach erhöhtes Risiko für die Notwendigkeit der Durchführung einer Darm-OP wegen Ileus oder Volvulus und ein 4-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten einer nekrotisierenden Enterocolitis.

In der ARED-Gruppe verstarben 7 (16%) von 44 Frühgeborenen postnatal innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 14 Monaten gegenüber 1 Kind (2%) in der Matchgruppe. Das Risiko postnatal zu versterben ist gegenüber der normgewichtigen Matchgruppe 8-fach erhöht ( $OR = 8,1$ ), nur knapp liegt keine statistische Signifikanz vor ( $p = 0,058$ ). Für die Entwicklung einer peri- und intraventrikulären Hämorrhagie zeigt sich in der ARED-Gruppe ein 2,6-fach erhöhtes Risiko gegenüber der Matchgruppe, für die Ausbildung neurologischer Auffälligkeiten ein 1,7-fach erhöhtes Risiko.

Keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen fanden sich für das Auftreten eines Atemnotsyndroms, eines offenen Ductus arteriosus oder einer periventrikulären Leukomalazie.

Eine zusätzliche multivariate Analyse unter gleichzeitiger Berücksichtigung folgender Variablen wurde durchgeführt: neurologische Auffälligkeiten, Darmkomplikationen, bronchopulmonale Dysplasie, Mortalität, Atemnotsyndrom und Geschlecht. Die Analyse ergab statistisch einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der bronchopulmonalen Dysplasie. In der Gruppe mit ARED-Flow fand sich ein 16,4-fach erhöhtes Risiko für eine bronchopulmonale Dysplasie gegenüber der Matchgruppe ( $OR=16,4$  [1,7;155,5],  $p=0,015$ ). Die übrigen Faktoren ergaben im multivariaten Modell keinen signifikanten Unterschied

## 6 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Von den 60 untersuchten Schwangerschaften mit ARED-Flow wurde ein Reverse-Flow in der A. umbilicalis bei der Erstuntersuchung in 30 (50%) und bei der letzten Untersuchung vor der Schwangerschaftsbeendigung oder Entbindung in 41 Fällen (68%) nachgewiesen. Die Mortalitätsrate für den Beobachtungszeitraum bis zu 14 Monaten postnatal lag in der Zero-Flow-Gruppe bei 16% (3 von 19 Feten), in der Reverse-Flow-Gruppe bei 49% (20 von 41 Feten). Der Unterschied ist statistisch signifikant.

Bei 56 (97%) der 58 untersuchten Schwangerschaften mit ARED-Flow, bei denen eine Untersuchung der A. cerebri media durchgeführt wurde, zeigte sich eine Abnahme des Widerstandes in der fetalen A. cerebri media als Zeichen der Kreislaufzentralisation. In 40 Fällen (70%) lag dieser Befund bereits bei der ersten Doppleruntersuchung in Kombination mit dem ARED-Flow vor.

Ein pathologischer Dopplerbefund des Ductus venosus ergab sich bei 28 (51%) der 55 Schwangerschaften, in denen der Ductus venosus untersucht wurde. Reverse-Flow im Ductus venosus trat 13mal (24%), Zero-Flow 4mal (7%) und ein pathologischer Fluss mit erhöhtem Widerstand bei positiver A-Welle 11mal (20%) auf. 13 (81%) der intrauterin verstorbenen Feten hatten einen pathologischen Befund des Ductus venosus. Bei 42 der 44 lebendgeborenen Kinder wurde der Ductus venosus untersucht, der in 18 Fällen (43%) einen pathologischen Befund aufwies. 4 (22%) der 18 lebendgeborenen Kinder mit pathologischem Befund der Strömungsverhältnisse des Ductus venosus verstarben postnatal.

In unserer Studie wiesen 56 (97%) von 58 Schwangeren, bei denen Messungen der Uteringefäße durchgeführt wurden, einen auffälligen Dopplerbefund der Aa. uterinae auf. Bei 21 (35%) der 60 Schwangeren kam es zur Entwicklung einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung, einer Präeklampsie oder eines HELLP-Syndroms, in 15 Fällen (28%) führten diese Erkrankungen zur vorzeitigen Schwangerschaftsbeendigung oder zur Sectio. In einem weiteren Fall mit auffälligem Dopplerbefund der Aa. uterinae kam es zu einer vorzeitigen Plazentalösung.

Ein ARED-Flow kann einem pathologischen CTG Tage bis Wochen vorausgehen. In unseren Doppleruntersuchungen lagen die Intervalle zwischen 0 und 16 Tagen.

Insgesamt verstarben 23 der 60 Feten mit ARED-Flow, die Gesamtmortalität bis zu einem Beobachtungszeitraum von 14 Monaten postnatal beträgt damit 38%. Die perinatale Mortalität

nach WHO-Definition fiel mit 10% niedriger aus. 44 der 60 Feten mit ARED-Flow wurden mit vollem Einsatz lebend und durch primäre Sectio caesarea geboren. Wegen gleichzeitigem Auftreten eines pathologischen Flow und eines pathologischen CTG wurde in 12 der 44 Fälle (27%) eine primäre Sectio indiziert. Bei 9 Schwangerschaften (21%) wurde die Sectio allein wegen des pathologischen Flow, bei 8 (18%) wegen eines pathologischen CTG durchgeführt. Insgesamt mussten 13 der 44 (30%) Schwangerschaften wegen Präeklampsie oder HELLP-Syndrom durch Sectio beendet werden.

Bezüglich der Dauer der Schwangerschaft vom Zeitpunkt der Erstdiagnose des ARED-Flow bis zur Entbindung zeigte sich, dass in der Gruppe der Schwangerschaften, die wegen Präeklampsie oder HELLP-Syndrom beendet werden mussten, 4 Tage nach Diagnosestellung eines ARED-Flow bereits 50% der Schwangerschaften beendet worden waren. In der Gruppe der Schwangerschaften, die aus kindlicher Indikation wegen Verschlechterung der Dopplerbefunde und/oder pathologischem CTG beendet werden mussten, war dies erst nach 7 Tagen der Fall.

Beim Vergleich des fetal outcome der in drei Gruppen (A, B und C) nach dem bei der Entbindung erreichten Schwangerschaftsalter unterteilten 44 lebendgeborenen Feten zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich der Beatmungsnotwendigkeit, der Apgar-Werte nach 5 und nach 10 Minuten, der periventrikulären Leukomalazie, des Atemnotsyndroms und der neurologischen Auffälligkeiten bei Entlassung der Frühgeborenen aus der neonatologischen Klinik. Die periventrikuläre Leukomalazie trat in Gruppe A (Gestationsalter zwischen 24/0 und 28/6 SSW) bei 4 von 11 Kindern (36%) auf, während sie in den anderen beiden Gruppen nicht beobachtet wurde. Die pH-Werte in der Gruppe A sind mit einem Mittelwert von 7,18 niedriger als zwischen 29/0 und 31/6 SSW (Gruppe B, Mittelwert pH: 7,25) oder ab 32/0 SSW (Gruppe C, Mittelwert pH: 7,27).

Beim Vergleich des fetal outcome der 44 lebendgeborenen Feten mit ARED-Flow mit einer nach Schwangerschaftswochen gematchten Kontrollgruppe normgewichtiger Frühgeborener fanden sich signifikante Unterschiede in der Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie, in dem postnatal gemessenen arteriellen pH-Wert, im Geburtsgewicht und im Auftreten von Darmkomplikationen. In der Gruppe mit ARED-Flow entwickelten 8 von 41 (20%) Frühgeborenen eine bronchopulmonale Dysplasie, während diese in der Matchgruppe nicht beobachtet wurde. 3 Kinder der ARED-Gruppe verstarben vor Ablauf von 36 Wochen postmenstruellen Alters. Beim Vergleich der Gruppen bezüglich des postnatal gemessenen Nabelschnurarterien-pH-Wertes war der Mittelwert der pH-Werte in der ARED-Gruppe mit 7,24 signifikant niedriger als mit 7,31 in der Matchgruppe. Das Risiko postnatal zu versterben war

gegenüber der normgewichtigen Matchgruppe 8-fach erhöht (OR = 8,1), nur knapp lag keine statistische Signifikanz vor ( $p = 0,058$ ). Dabei nahm die postnatale Mortalität mit steigendem Schwangerschaftsalter zum Zeitpunkt der Entbindung ab. Ein erhöhtes Risiko in der ARED-Gruppe bestand für die nekrotisierende Enterocolitis, für peri- und intraventrikuläre Hämorrhagien und für neurologische Auffälligkeiten zum Zeitpunkt der Entlassung der Frühgeborenen aus der neonatologischen Klinik. Die multivariate Analyse ergab statistisch einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der bronchopulmonalen Dysplasie. In der Gruppe mit ARED-Flow fand sich gegenüber der Matchgruppe ein 16,4-fach erhöhtes Risiko für eine bronchopulmonale Dysplasie (OR = 16,4 [1,7;155,5],  $p = 0,015$ ). Die übrigen Faktoren ergaben im multivariaten Modell keinen signifikanten Unterschied.

## **7 Diskussion**

### **7.1 Hintergrund**

#### **7.1.1 Überwachung von Risikoschwangerschaften mit Wachstumsretardierung und/oder Präeklampsie durch Dopplersonographie der A. umbilicalis**

Die Blutströmung der Nabelarterien (Aa. umbilicales) repräsentiert den Plazentakreislauf bis zu den Zottenkapillaren der Plazentazotten. In der normal verlaufenden Schwangerschaft kommt es aufgrund der zunehmenden Differenzierung und Reifung der plazentaren Zotten zu einer Verminderung des Gesamtwiderstandes des plazentaren Gefäßsystems und damit zu einer physiologischen Zunahme der diastolischen Durchblutung in den Aa. umbilicales. Vielfach wurde bewiesen, dass die Dopplersonographie der A. umbilicalis die Überwachung von Risikoschwangerschaften mit Wachstumsretardierung und/oder Präeklampsie ermöglicht und zu einer Abnahme der perinatalen Mortalität geführt hat (Neilson et al. 2000, Westergaard et al. 2001).

#### **7.1.2 Ursachen und Ätiologie für das Vorliegen eines ARED-Flow bei IUGR und/oder Präeklampsie**

Die häufigste Ursache für das Vorliegen eines ARED-Flow – der im Rahmen einer früh einsetzenden IUGR und/oder Präeklampsie beobachtet wird – ist eine gestörte Trophoblastinvasion in die maternalen Spiralarterien mit unzureichender Angiogenese der Plazentazotten (Kingdom et al. 2000). Normalerweise kommt es bei einer durch Hypoxie gekennzeichneten uteroplazentaren Minderdurchblutung zu einer gesteigerten und verzweigten Kapillarisation der Plazentazotten (Scheffen et al. 1990). Diese Form der Angiogenese zeigte sich auch bei spät einsetzender Wachstumsretardierung mit positivem enddiastolischen Flow in der A. umbilicalis, bei späterer erst um den Entbindungstermin auftretender Präeklampsie, bei fetaler Makrosomie und bei maternaler Anämie (siehe Abb. 37, unten) (Todros et al. 1999). Untersuchungen von Plazenten aus Schwangerschaften mit ARED-Flow haben gezeigt, dass die Terminalzotten schlanker, länger, weniger verzweigt und weniger kapillarisiert waren (siehe Abb. 37, oben) als in den vorab genannten oder normalen Schwangerschaften (siehe Abb. 37, Mitte) (Krebs et al. 1996). Vermutlich liegt die Störung der Angiogenese bei ARED-Flow darin begründet, dass die Zotten ihre Fähigkeit verloren haben, auf eine plazentare Hypoxie mit gesteigerter Kapillarisation und Trophoblastproliferation zu antworten. Die mangelnde

Sauerstoffextraktion durch den Feten führt dazu, dass der Sauerstoffgehalt des Blutes, das die Plazenta wieder verlässt, dem des arteriellen Blutes entspricht. Folglich liegt eine plazentare Hyperoxie vor, die die Situation weiterhin aufrecht erhält bzw. verschlimmert (Kingdom et al. 2000).

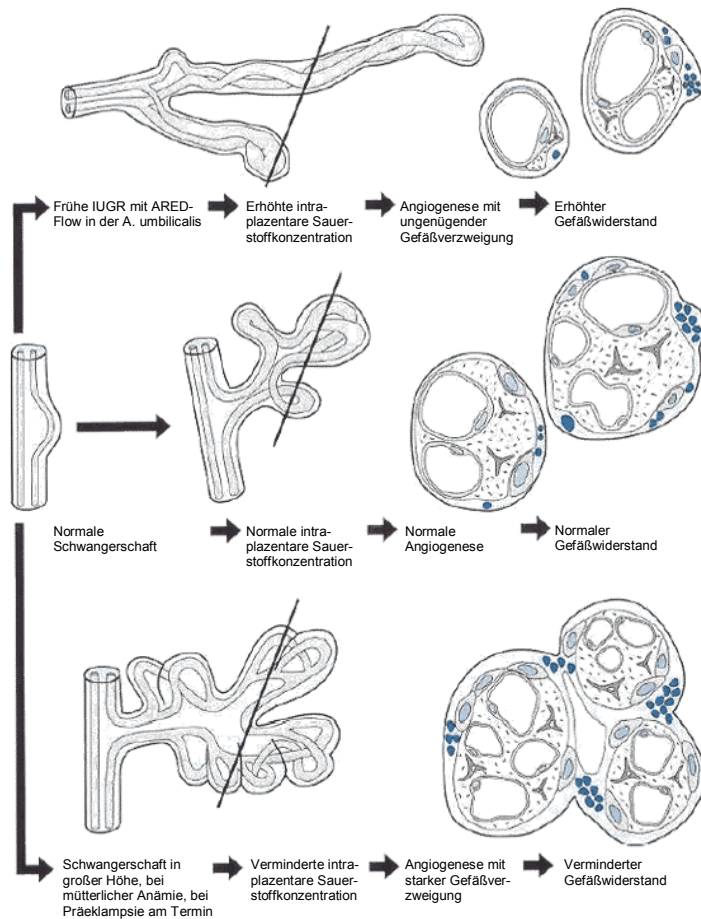


Abb. 37: Unterschiedliche Angiogenese der Zottenkapillaren in Abhängigkeit der umgebenden Sauerstoffkonzentration. Normale Angiogenese mit sinusoidaler Dilatation der Kapillarschleifen in der Spitze der Terminalzotten (Mitte). Mangelnde Verzweigung der Kapillaren in den Intermediärzotten mit ungenügender Kapillarisation der Terminalzotten und erhöhtem Strömungswiderstand im fetoplazentaren Kreislauf bei erhöhter Sauerstoffkonzentration in der Umgebung der Zotten (oben). Vermehrte Verzweigung der Kapillaren in den Intermediärzotten mit Hyperkapillarisation der Terminalzotten. Erniedrigter Gefäßwiderstand bei verminderter Sauerstoffkonzentration in der Zottenumgebung (unten) (aus „Geburtshilfe“, Seite 523, Hrsg.: H. Schneider, Springer Verlag Berlin 2000)

Die Ätiologie der schweren IUGR und die der Präeklampsie sind weiterhin unklar. Beiden Erkrankungen scheint eine pathologische maternale Immunantwort zugrunde zu liegen, die eine ungenügende oberflächliche Trophoblastinvasion der Spiralarterien verursacht (Reister et al. 1999). Eine verstärkte deziduale Ausschüttung von Zytokinen, proteolytischen Enzymen und

freien Radikalen führt zu einer endothelialen Dysfunktion (Dekker et Sibai 1999, Holcberg et al. 2001). In Folge dessen kann es zu einer Endothelschädigung mit thrombotischen Veränderungen, Obliterationen, Gefäßspasmen und im Falle der Präeklampsie auch zu einer intravasalen Gerinnungsaktivierung kommen. Ungeklärt ist, wodurch die aktivierte maternale Immunantwort ausgelöst wird. Es gibt Hinweise, dass auch paternale Einflüsse eine Rolle spielen. Obwohl Mehrgebärende gegenüber Nulliparae ein geringeres Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie haben, steigt das Risiko (Odds ratio: 1,4) für eine weitere Schwangerschaft wieder an, wenn ein neuer Partner Vater des Kindes ist (Trupin et al. 1996). Falls ein Mann bereits mit einer Frau ein Kind gezeugt hat und die werdende Mutter in dieser Schwangerschaft eine Präeklampsie entwickelte, besteht für eine neue Partnerin des Mannes ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie in der Schwangerschaft (Odds ratio: 1,6) (Lie et al. 1998). Als weitere Ätiologie der Präeklampsie wird eine genetische Disposition vermutet. Dabei könnte die Präeklampsie entweder durch ein einziges rezessives Gen, durch ein dominantes Gen mit inkompletter Penetranz oder durch multifaktorielle Gene bedingt sein (Higgins et al. 1998).

### **7.1.3 Zusammenhänge zwischen ARED-Flow und dem Vorliegen von fetalen Malformationen**

ARED-Flow ist des Weiteren mit dem Vorliegen von fetalen Malformationen insbesondere von schweren Herzfehlern und/oder Chromosomenaberrationen assoziiert. Bei einer 1991 in der eigenen Abteilung durchgeführten Untersuchung von 51 Schwangerschaften mit ARED-Flow in der A. umbilicalis (Chaoui et al.) traten bei 18 Schwangerschaften (35%) Malformationen auf, wobei in 4 Fällen eine Chromosomenaberration vorlag. In der jetzigen Studie untersuchten wir speziell das Vorkommen von ARED-Flow bei Schwangerschaften mit chronischer uteroplazentarer Perfusionsstörung. Daher wurden Feten mit fetalen Malformationen und/oder Chromosomenaberrationen aus der Studie ausgeschlossen.

### **7.1.4 Bedeutung des Vorliegens eines ARED-Flow**

Schwangerschaften mit ARED-Flow sind durch eine sehr hohe Mortalität und Morbidität gekennzeichnet, was von vielen Arbeitsgruppen bestätigt worden ist (Brar u. Platt 1988, Chaoui et al. 1991, Battaglia et al. 1993, Kurkinen-Räty et al. 1997, Karsdorp et al. 1994, Montenegro et al. 1998). Bei Vorliegen von ARED-Flow in der A. umbilicalis handelt es sich um einen sehr



seltenen Befund. Die Inzidenz eines enddiastolischen Nullfluss in der A. umbilicalis (Absent end diastolic flow oder Zero-Flow) wird mit 2% bis 8%, die einer Rückwärtsströmung (Reverse end diastolic flow oder Reverse-Flow) mit 0,3% bis 1% angegeben (Ertan et al. 2002). Durch die niedrige Inzidenz gehören Schwangerschaften mit ARED-Flow zu einem selektionierten Hochrisikokollektiv, das mit einer höheren Fallzahl nur an pränataldiagnostischen Zentren anzutreffen ist. In einigen der oben genannten Studien ist die Fallzahl für das Vorkommen von ARED-Flow nur gering. So kamen in der Studie von Brar und Platt (1988) nur 12 Fälle mit ARED-Flow in der A. umbilicalis vor – davon alle mit Reverse-Flow. Die Mortalität betrug 50%. Battaglia et al. (1993) beschreiben nur 26 Fälle mit ARED-Flow bei einer perinatalen Mortalität von 60%. Bei der Studie von Karsdorp et al. (1994) handelt es sich um eine Multizenterstudie mit 245 Schwangerschaften mit ARED-Flow. Der somit gegebenen höheren Fallzahl stehen jedoch angesichts der verschiedenen Untersucher Inhomogenitäten bei den Untersuchungsprotokollen und möglicherweise auch bei den Beurteilungen der Einschlusskriterien gegenüber. In der Studie von Kurkinen-Räty et al. (1997) wurden 83 Feten mit ARED-Flow zwischen 23/0 und 33/6 SSW untersucht. In der Studie waren auch 13 Feten mit Malformationen und/oder Chromosomenaberrationen eingeschlossen, allerdings erfolgte eine getrennte Analyse der anderen 70 Feten. Bei Ausschluss der 13 Feten mit Malformationen und/oder Chromosomenaberrationen zeigte sich eine perinatale Mortalität von 18,6% (13 von 70 Feten).

### **7.1.5 Ziele der Studie**

Mit der vorliegenden Studie wollten wir anhand unseres Hochrisikokollektivs der Schwangerschaften mit ARED-Flow in der A. umbilicalis klären, wie der Verlauf und die Prognose von Schwangerschaften mit ARED-Flow in Bezug auf das fetal outcome nach Erreichen der theoretischen Lebensfähigkeit mit 24 SSW einzuschätzen sind. Um Aussagen über den Verlauf dieser Schwangerschaften treffen zu können, wurden seriell fetale Dopplerbefunde (A. umbilicalis, Aorta, A. cerebri media, Ductus venosus, V. umbilicalis), maternale Dopplerbefunde (Aa. uterinae), weitere sonographische Befunde (Parameter der fetalen Biometrie, das Fruchtwasservolumen und die Echogenität des fetalen Darms) erhoben. Weitere Untersuchungsparameter waren der Zeitpunkt der Erstdiagnose des ARED-Flow und die weitere Dauer der Schwangerschaft bis zur Entbindung. Ein besonderes Augenmerk wurde hierbei auf eventuelle zeitliche Unterschiede zwischen Schwangerschaften mit und ohne Präeklampsie gelegt. Zur Beurteilung des fetal outcome wurden die Mortalität (in einem

Beobachtungszeitraum bis zu 14 Monaten postnatal) und bei den lebendgeborenen Feten Parameter der Morbidität (in einem Zeitraum bis zur Entlassung der Frühgeborenen aus der neonatologischen Klinik) erfasst.

Die Prognoseeinschätzung für die Neugeborenen ist schwer, da die Feten mit einem ARED-Flow durch die geplante vorzeitige Entbindung zusätzlich zu der chronischen Perfusionsstörung durch die Risiken der Unreife belastet sind. Mit der vorliegenden Studie sollte daher geprüft werden, welche perinatalen Schäden Folgen der Unreife sind oder auf der Grundlage der Minderperfusion und der Hypoxämie verstärkt oder ausgelöst werden. Aus diesem Grund wurden die Schwangerschaften mit ARED-Flow erstens – um Aussagen über Unterschiede in der Mortalität und Morbidität bei früherem und späterem Schwangerschaftsalter zum Zeitpunkt der Entbindung treffen zu können – nach steigendem Gestationsalter bei der Entbindung in drei Gruppen unterteilt und miteinander verglichen. Zweitens wurden Befunde der lebendgeborenen Feten mit ARED-Flow von Parametern der Morbidität und Mortalität zum Vergleich Befunden einer nach Schwangerschaftswochen gematchten Kontrollgruppe von normgewichtigen Frühgeborenen gegenübergestellt.

Des Weiteren sollten das Management und das fetal outcome des Hochrisikokollektivs mit ARED-Flow am eigenen Hause überprüft werden, indem die Ergebnisse mit internationalen Studien bzw. mit internationalen Standards verglichen wurden. Weiterhin wollten wir mit der Studie Kriterien finden, nach denen die werdenden Eltern hinsichtlich der Prognose einer Schwangerschaft mit ARED-Flow zu beraten sind.

## ***7.2 Beziehung zwischen ARED-Flow und den Methoden der fetalen Zustandsdiagnostik***

### **7.2.1 ARED-Flow als Einschlusskriterium**

Die Doppleruntersuchung der A. umbilicalis hat sich zur Überwachung von Risikoschwangerschaften mit intrauteriner Wachstumsretardierung bewährt. In einem Review von Neilson et al. (2000) wurde der Effekt durch Erhebung von Dopplerbefunden der A. umbilicalis auf das fetal outcome bei etwa 7000 Hochrisikoschwangerschaften in 11 randomisierten Studien untersucht. Es zeigte sich, dass die Doppleruntersuchung der A. umbilicalis bei Hochrisikoschwangerschaften – insbesondere bei Schwangerschaften mit Präeklampsie und/oder intrauteriner Wachstumsretardierung – im Vergleich zur Nicht-

Anwendung der Dopplersonographie, zu einer Abnahme der perinatalen Mortalität (Odds ratio: 0,71; 95% Konfidenzintervall: 0,50 zu 1,01), zu einer früheren Indikation zur Geburtseinleitung (Odds ratio: 0,83; 95% Konfidenzintervall: 0,74 zu 0,93) und zu einer früheren Einweisung der Schwangeren ins Krankenhaus im Sinne einer intensivierten Überwachung der Schwangerschaft (Odds ratio: 0,56; 95% Konfidenzintervall: 0,43 zu 0,72) geführt hat. Auch Westergaard et al. (2001) konnten in ihrer Meta-Analyse den positiven Trend in Richtung einer Abnahme der perinatalen Mortalität bei Hochrisikoschwangerschaften bestätigen, der im Falle einer Anwendung der Dopplersonographie der A. umbilicalis besteht. In diese Untersuchung wurden 13 randomisierte kontrollierte Studien einbezogen – davon 6, die nur Risikoschwangerschaften mit IUGR und/oder Präeklampsie betrachteten. Die Ergebnisse dieser 6 „gut definierten Studien“ ergaben, dass mit der Anwendung der Dopplersonographie der A. umbilicalis im Vergleich zu den Kontrollgruppen eine signifikante Abnahme der perinatalen Mortalität ( $p \leq 0.0005$ ) erreicht werden konnte.

Obwohl die Dopplersonographie der A. umbilicalis ein Instrument zur Diagnostik des fetalen Zustandes darstellt, ist sie im Falle des Vorliegens eines ARED-Flow als prognostischer Parameter im Sinne eines erhöhten Risikos für ein schlechtes fetal outcome geeignet. Wir haben in unserer Studie ARED-Flow als Einschlusskriterium gewählt, da dieser Befund eine sehr schwere Störung der fetoplazentaren Hämodynamik anzeigt und daher ein hartes Kriterium darstellt. Es gibt durchaus Studien, die ein weiches Kriterium ansetzen, z. B. einen PI der A. umbilicalis, der  $> 2$  Standardabweichungen höher liegt, als es dem jeweiligen Gestationsalter entspricht (Baschat et al. 2001b, Ferrazzi et al. 2002). In diesen Studien sind neben den Schwangerschaften mit ARED-Flow auch jene mit eingeschlossen, bei denen noch ein positiver enddiastolischer Flow der A. umbilicalis vorhanden ist. Durch die letzteren könnten die Ergebnisse der Studien hinsichtlich eines besseren fetal outcome verändert sein.

### **7.2.2 Intervalle zwischen Auftreten von ARED-Flow und Auftreten eines pathologischen CTG**

Ein ARED-Flow kann einem pathologischen CTG um Tage bis Wochen vorausgehen. In der Studie von Ferrazzi et al. 2002 wurden Intervalle zwischen 0 und 15 Tagen bis zum Auftreten eines pathologischen CTG beobachtet. In unseren Doppleruntersuchungen lagen die Intervalle mit 0 bis 16 Tagen in einem vergleichbaren Zeitraum. Allerdings ist anzumerken, dass in unserer Studie in einigen Fällen nicht nachzuvollziehen war, wie lange der ARED-Flow bereits vor der

ersten Doppleruntersuchung bestanden hatte. Longitudinale Studien, die ein definiertes Risikokollektiv z. B. mit reduzierter enddiastolischer aber noch positiver enddiastolischer Strömung in der A. umbilicalis einschließen und standardisiert serielle Dopplerkontrollen in vorgegebenen Zeitabständen festlegen, erlauben eine bessere Erfassung dieser Zeitintervalle. Bekannt ist allerdings, dass diese Zeitintervalle bis zum Auftreten eines pathologischen CTG von Schwangerschaft zu Schwangerschaft stark variieren (Hecher et al. 1997a).

### **7.2.3 Zusammenhänge zwischen Dopplersonographie und dem fetalen Blutgas- und Säure-Basenstatus**

Mehrere Arbeitsgruppen haben die Zusammenhänge zwischen Dopplersonographie und dem fetalen Blutgas- und Säure-Basenstatus untersucht (Nicolaidis et al. 1988, Gudmundsson et al. 1990, Weiner 1990, Campbell et al. 1991, Schröter et al. 1997). Dabei wurden Dopplerbefunde mit Blutgasparametern aus dem durch Cordocentese gewonnenem Fetalblut verglichen. Aus diesen Untersuchungen konnte der Schluss gezogen werden, dass die mit der Dopplersonographie messbare Verschlechterung der fetalen Hämodynamik mit einer Zunahme der Blutgasabweichung vom Normbereich korreliert. Insbesondere bei dem erhobenen Befund eines ARED-Flow in der A. umbilicalis – vor allem in Kombination mit einer Kreislaufzentralisation – ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen oder der zeitlichen Entwicklung einer intrauterinen Hypoxie und/oder Azidose stark erhöht. In einer in der eigenen Abteilung erfolgten Studie von Schröter et al. (1997) traten bei 13 (87%) der 15 untersuchten Feten mit ARED-Flow eine Azidose und bei 8 (53%) eine Hypoxie auf.

Bei dem Vergleich ARED-Gruppe versus Matchgruppe bezüglich des postnatal gemessenen Nabelarterien-pH-Wertes war der Mittelwert aller pH-Werte in der ARED-Gruppe mit 7,24 signifikant niedriger als mit 7,31 in der Matchgruppe der normgewichtigen Frühgeborenen. Da alle Neugeborenen der ARED-Gruppe durch primäre Sectio geboren wurden, ist durch den Entbindungsmodus kein Abfall des fetalen Blutgas- und Säure-Basenstatus zu erwarten. Der niedrige Mittelwert der pH-Werte in der ARED-Gruppe spiegelt demnach ein erhöhtes Vorkommen einer intrauterinen Hypoxämie und/oder Azidose wider. Erwähnenswert ist, dass in der Matchgruppe 21 (48%) der 44 Entbindungen Spontangeburt und nur 23 (52%) Sectiones waren. Man kann vermuten, dass der Mittelwert der pH-Werte in der Matchgruppe noch höher liegen würde, falls in allen Fällen eine Sectio durchgeführt worden wäre.

Interessant ist, dass die pH-Werte in der ARED-Gruppe zwischen 24/0 und 28/6 SSW (Gruppe

A) mit einem Mittelwert von 7,18 niedriger sind als zwischen 29/0 und 31/6 SSW (Gruppe B, Mittelwert pH: 7,25) oder ab 32/0 SSW (Gruppe C, Mittelwert pH: 7,27). Das Risiko für das Vorkommen einer intrauterinen Hypoxämie und/oder Azidose bei Schwangerschaften mit ARED-Flow scheint daher zwischen 24/0 und 28/6 SSW besonders groß zu sein. Vermutlich gehen Schwangerschaften, die in diesem Gestationsalter wegen der fetalen Unreife verlängert werden, mit längeren Phasen der Hypoxämie einher.

#### **7.2.4 Hämodynamische Veränderungen bei IUGR und ARED-Flow**

Der ARED-Flow kann als Indikation zu einer intensivierten fetalen Überwachung angesehen werden. Durch die Überwachung mit seriellen Ultraschall-, Doppler- und CTG-Kontrollen soll bei den betroffenen Schwangerschaften der möglichst optimale Entbindungszeitpunkt festgelegt werden. Dabei werden auch Dopplerbefunde von weiteren fetalen Gefäßgebieten erhoben. Viele Arbeitsgruppen haben sich mit den kompensatorischen hämodynamischen Veränderungen bei IUGR beschäftigt. Der Beginn dieser Veränderungen ist ein pathologisch erhöhter Widerstand in der A. umbilicalis, auf den eine Blutflussumverteilung des fetalen Kreislaufes folgt. Schließlich kann es zu einer sekundären Herzinsuffizienz kommen, die durch einen pathologischen venösen Dopplerbefund angezeigt wird (Arduini et al. 1993, Hecher et al. 1995b, Harrington et al. 1999, Baschat et al. 2000).

Ein pathologisch erhöhter Widerstand mit noch positivem enddiastolischen Flow (= prä-pathologischer Flow) in der A. umbilicalis geht wahrscheinlich der kompensatorischen Abnahme des Widerstandes in der fetalen A. cerebri media voraus. Dieses beobachteten auch Harrington et al. in ihrer Studie von 1999. Arduini et al. (1993) zeigten in einer longitudinal angelegten Studie über 37 Hochrisikoschwangerschaften, dass die Zentralisation vor dem Auftreten von ARED-Flow nachweisbar ist. Hecher et al. (1995b) beschrieb in einer Studie mit 23 schwer wachstumsretardierten Feten, dass der erhöhte Widerstand in der A. umbilicalis und in der fetalen Aorta descendens in Verbindung mit einer Kreislaufzentralisation und mit der Entwicklung einer Hypoxie und/oder Azidose nachfolgend zu einer erhöhten ventrikulären Nachlast und zu einem zunehmenden rechtsventrikulären enddiastolischen Druck führt. Dies hat zur Konsequenz, dass während der Vorhofkontraktion in der späten Diastole ein Blutrückfluss in das venöse System stattfindet. Bei Hypoxämie und Azidose kann also in schweren Fällen im Ductus venosus ein reduzierter Fluss, ein Null- oder ein Rückfluss auftreten. Baschat et al. (2000) teilten daher in ihrer Studie 121 Schwangerschaften mit IUGR in 3 Risikogruppen mit

zunehmender Verschlechterung des fetalen Zustandes ein: Gruppe 1 mit einem pathologischen PI in der A. umbilicalis, der  $> 2$  Standardabweichungen höher liegt, als es dem jeweiligen Gestationsalter entspricht und ohne Zentralisation oder venöse Dopplerveränderungen, Gruppe 2 mit dem oben beschriebenen Kriterium für die A. umbilicalis in Verbindung mit einer Kreislaufzentralisation (mit einem pathologischen PI in der A. cerebri media, der mehr als 2 Standardabweichungen unterhalb des dem Gestationsalter entsprechenden Wertes liegt) und Gruppe 3 mit den beiden vorbeschriebenen Kriterien in Verbindung mit Vorliegen eines pathologischen venösen Dopplerbefundes. Es zeigte sich, dass ein ARED-Flow am häufigsten in Gruppe 3 mit 41 von 50 Schwangerschaften (82%), gefolgt von Gruppe 2 mit 10 von 29 Schwangerschaften (34,5%) vorlag. Allerdings fanden sich in Gruppe 1 ohne Kreislaufzentralisation immerhin noch 4 von 42 (9,5%) Fällen mit Zero-Flow in der A. umbilicalis. Ein Reverse-Flow fand sich nur in den Gruppen 2 und 3. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen darauf hin, dass ein ARED-Flow im Rahmen einer schweren Wachstumsretardierung in den allermeisten Fällen in Verbindung mit einer Kreislaufzentralisation auftritt und daher ein hartes Kriterium für eine verschlechterte fetoplazentare Hämodynamik darstellt. Des Weiteren zeigt sich, dass bei Registrierung eines pathologisch erhöhten Widerstandes in der A. umbilicalis ebenfalls eine Untersuchung der anderen Gefäße erfolgen sollte, um die Fälle zu erfassen, in denen eine fortschreitende Verschlechterung des fetalen Zustandes nicht nach der Abfolge verläuft: Erhöhter Widerstand in der A. umbilicalis  $\rightarrow$  Kreislaufzentralisation  $\rightarrow$  sekundäre Herzinsuffizienz  $\rightarrow$  pathologisch erhöhter Widerstand im Ductus venosus.

#### **7.2.5 Vergleich der Mortalität zwischen Schwangerschaften mit Zero-Flow und Schwangerschaften mit Reverse-Flow in der A. umbilicalis**

Von den 60 untersuchten Schwangerschaften mit ARED-Flow wurde ein Reverse-Flow in der A. umbilicalis bei der Erstuntersuchung in 30 Fällen (50%) und bei der letzten Untersuchung vor der Schwangerschaftsbeendigung oder Entbindung in 41 Fällen (68%) nachgewiesen. Die Zunahme des Reverse-Flow im Zeitverlauf weist darauf hin, dass die Verschlechterung der fetoplazentaren Hämodynamik ein progressives Geschehen ist. Beim Reverse-Flow wird in der A. umbilicalis in der enddiastolischen Phase ein Rückfluss zum Herzen hin registriert. Frühere Untersuchungen zeigten bereits, dass bei Vorliegen eines Reverse-Flow mit einer noch höheren Mortalität als beim Zero-Flow zu rechnen ist.

In der vorab genannten Studie von Kurkinen-Räty et al. trat Zero-Flow in der A. umbilicalis bei 56 (80%), Reverse-Flow bei 14 (20%) der 70 Schwangerschaften ohne fetale Malformationen und/oder Chromosomenaberrationen auf. Die perinatale Mortalität betrug in der Zero-Flow-Gruppe 8,9% (5 von 56 Feten), in der Reverse-Flow-Gruppe 35,7% (5 von 14 Feten); dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p = 0,03$ ).

In einer Multizenterstudie von 1994, in der 128 Schwangerschaften mit Zero-Flow und 67 mit Reverse-Flow eingeschlossen waren, beschrieben Karsdorp et al. eine Mortalität von 41% in der Zero-Flow-Gruppe und von 75% in der Reverse-Flow-Gruppe für einen Zeitraum bis zu 3 Monaten postnatal. In unserer Arbeit lag die Mortalität für den gleichen Zeitraum in der Reverse-Flow-Gruppe bei 49% (20 von 41 Feten). In der Zero-Flow-Gruppe verstarb in dem gleichen Zeitraum kein Fet (0 von 19 Feten). Werden allerdings die 3 postnatalen Todesfälle, die nach 3 Monaten aufgetreten sind, mit in die Statistik einbezogen, liegt die Mortalität in der Zero-Flow-Gruppe bei 16% (3 von 19 Feten) bei unveränderter Mortalität in der Reverse-Flow-Gruppe. Im letzteren Fall liegt immer noch eine statistische Signifikanz von  $p = 0,02$  nach dem exakten Test nach Fisher vor. Die hohe Mortalität in der Reverse-Flow-Gruppe kommt auch dadurch zustande, dass alle Schwangerschaften, bei denen es zu einem intrauterinen Fruchttod oder zu einer vorzeitigen Schwangerschaftsbeendigung wegen zweifelhafter Prognose kam, einen Reverse-Flow zeigten. Dies deutet auf den sehr schlechten Zustand dieser Feten hin. Von den 7 postnatal verstorbenen Kindern wiesen 4 einen Reverse-Flow und 3 einen Zero-Flow auf. Die postnatal verstorbenen Kinder mit Zero-Flow verstarben erst später als 6,5 Monate postnatal (siehe Fallbeschreibungen 2,3 und 5).

### **7.2.6 Dopplerbefunde der A. cerebri media**

Um ein progressives Geschehen der chronischen placentaren Perfusionsstörung mit konsekutiver Verschlechterung der fetoplacentaren und fetalen Hämodynamik zu erkennen, wurden in unserer Arbeit Dopplerbefunde von der fetalen A. cerebri media und Aorta, vom Ductus venosus, von der Vena umbilicalis und den maternalen Aa. uterinae erhoben. In unserer Studie fanden wir bei 56 (97%) der 58 untersuchten Schwangerschaften mit ARED-Flow, bei denen auch eine Untersuchung der A. cerebri media durchgeführt wurde, eine Abnahme des Widerstandes in der fetalen A. cerebri media als Zeichen der Kreislaufzentralisation. Bei 2 Feten (3%) fand sich ein Normalbefund bei jeweils unauffälligem Dopplerbefund des Ductus venosus. Longitudinale Verlaufsbeobachtungen von Feten mit Zentralisation zeigten, dass nach dem Anstieg der

Pulsatilitäts- und Resistanceindices der A. cerebri media im präfinalen Stadium erneut ein Abfall und eine scheinbare Normalisierung erfolgen kann. Früher wurde dieses Phänomen als Auftreten eines Hirnödems interpretiert (Vyas et al. 1990), später mit der hypoxiebedingten kardialen Insuffizienz mit nachfolgendem Blutdruckabfall und Zusammenbruch der cerebralen Autoregulation erklärt (Rizzo et al. 1994, Rowlands et al. 1995, Ulrich et al. 1996). Wir konnten dieses Phänomen in 6 (10%) von 58 Fällen und nur bei Vorkommen von Reverse-Flow in der A. umbilicalis beobachten. In 2 Fällen endeten diese Schwangerschaften mit intrauterinem Fruchttod, in 1 Fall mit einer vorzeitigen Schwangerschaftsbeendigung wegen zweifelhafter Prognose und in 3 Fällen kam es zu Lebendgeburten durch Sectio, von denen 1 Kind am 8. Lebenstag verstarb (siehe Fall 4). Die beiden überlebenden Kinder entwickelten sich bis zur Entlassung aus der neonatologischen Klinik unauffällig.

Obwohl unsere Studie nicht als longitudinale Studie angelegt war, verfolgten wir das Vorkommen und den Zeitpunkt des Auftretens der Kreislaufzentralisation. In 40 Fällen (70%) lag dieser Befund bereits bei der ersten Doppleruntersuchung in Kombination mit dem ARED-Flow vor, so dass zu dem Zeitpunkt des Auftretens der Kreislaufzentralisation keine Angaben gemacht werden können. Von den übrigen Fällen war bei 7 (12%) Feten eine Widerstandsabnahme in der A. cerebri media vor Auftreten eines ARED-Flow zu beobachten. In 4 (7%) Fällen lag ein ARED-Flow vor der Entwicklung einer Kreislaufzentralisation vor, in 5 (9%) Fällen zeitgleich mit dem Auftreten der Kreislaufzentralisation, wobei anzumerken ist, dass die Abstände der Doppleruntersuchungen zwischen einer Woche und einem Tag differierten. Letztendlich wird die Tendenz ersichtlich, dass eine Zentralisation eng mit dem Vorliegen eines ARED-Flow assoziiert ist, aber dass weiterführende longitudinale Studien mit größeren Fallzahlen den Zeitpunkt des Auftretens der Zentralisation klären müssen. Hecher et. al. beschrieben (2001) in ihrer longitudinalen Multicenterstudie über die Dopplerveränderungen bei 110 wachstumsretardierten Feten in Korrelation zum fetal outcome, dass eine Zunahme des PI der A. umbilicalis – der  $> 2$  Standardabweichungen höher liegt, als es dem jeweiligen Gestationsalter entspricht – einer Kreislaufzentralisation vorangeht. Dieser wiederum können venöse Veränderungen im Sinne eines erhöhten Widerstandes im Ductus venosus und pathologische CTG-Veränderungen folgen. Leider wird das Auftreten von ARED-Flow in dieser Studie nicht erwähnt.



### 7.2.7 Dopplerbefunde des Ductus venosus

Ein pathologischer Dopplerbefund des Ductus venosus ergab sich bei 28 (51%) der 55 Schwangerschaften, in denen der Ductus venosus untersucht wurde. Reverse-Flow im Ductus venosus trat 13mal (24%), Zero-Flow 4mal (7%) und ein pathologischer Fluss mit erhöhtem Widerstand bei positiver A-Welle 11mal (20%) auf.

Das Auftreten eines pathologischen Befundes im Ductus venosus wurde neben dem Auftreten eines pathologischen CTG als Indikation zur Entbindung angesehen. In der vorab genannten longitudinalen Studie von Hecher et al. (2001) über 60 IUGR-Feten, die vor 32/0 SSW geboren wurden, wurde beschrieben, dass die perinatale Mortalität bei – in 50% der Fälle – gleichzeitigem Auftreten eines pathologischen Befundes im Ductus venosus und eines pathologischen CTG mit 40% (12 von 30 Feten) signifikant höher war als mit 13% (4 von 30 Feten) bei – in 50% der Fälle – Auftreten nur eines pathologischen Parameters. In den Fällen, in denen der Ductus venosus früher als das CTG einen pathologischen Befund zeigte, war die Mortalität mit 43% signifikant erhöht gegenüber den Fällen, in denen das CTG früher als der Ductus venosus-Befund pathologisch wurde. Bei den letzteren lag die Mortalität bei 14%.

In unserer Studie kam es nur bei 6 (11%) der 55 Schwangerschaften, in denen der Ductus venosus untersucht wurde, zu einem gleichzeitigen Auftreten eines pathologischen CTG und eines pathologischen Befundes im Ductus venosus. Alle 6 Feten wurden lebend durch Sectio geboren, 1 Frühgeborenes verstarb post partum (siehe Fall 1). Die Ergebnisse der Studien lassen sich u. a. deshalb nicht direkt miteinander vergleichen, weil in unserer Studie bei 14 der 16 intrauterin verstorbenen Feten kein CTG abgeleitet wurde, da in diesen Fällen kein Einsatz für den Feten vorgesehen war. 13 (81%) dieser intrauterin verstorbenen Feten hatten einen pathologischen Befund des Ductus venosus. Bei 42 der 44 lebendgeborenen Feten wurde der Ductus venosus untersucht, der in 18 Fällen (43%) einen pathologischen Befund aufwies. 4 (22%) der 18 lebendgeborenen Feten mit pathologischem Ductus venosus-Befund verstarben postnatal. Aus beiden Studien geht hervor, dass das Vorliegen eines pathologischen Dopplerbefundes im Ductus venosus mit einer erhöhten perinatalen Mortalität einhergeht. Dies entspricht auch Beobachtungen von Baschat et al. (2000) und Ferrazzi et al. (2002). Baschat beschrieb eine statistisch signifikante Relation zwischen dem Vorliegen pathologischer venöser Dopplerbefunde und der fetalen Mortalität. Auch in der Studie von Ferrazzi war ein pathologischer Dopplerbefund im Ductus venosus signifikant mit dem Auftreten von perinatalem Tod assoziiert. Die Frage wird diskutiert, ob bei der Entscheidungsfindung bezüglich des optimalen Entbindungszeitpunktes vor 32/0 SSW bei nicht pathologischem CTG bis zum

Auftreten eines pathologischen venösen Dopplerbefundes abgewartet werden kann. Denn häufig ist ein erhöhter Widerstand im venösen System bereits mit dem Vorliegen einer intrauterinen Hypoxämie und/oder Azidose verknüpft, die zu irreversiblen Organschäden führen kann (Hecher et al. 1996). Im Hinblick auf die oben genannten Studienergebnisse wäre eine Entbindung anzustreben, die noch vor dem Vorliegen pathologischer venöser Befunde durchgeführt wird.

### **7.2.8 Dopplerbefunde der A. uterina**

Die Messung der uterinen Strömungsgeschwindigkeiten ist die am frühesten in der Schwangerschaft durchführbare und am besten geeignete Methode zur Risikoermittlung für Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie und IUGR (Bower et al. 1993, Chan et al. 1995, Harrington et al. 1996). Auch Bewley et al. (1991) zeigten, dass eine hohe Impedanz verbunden mit frühem Auftreten eines postsystolischen Notch in der A. uterina im 2. Trimenon gehäuft mit einem späteren Auftreten von Präeklampsie, IUGR, vorzeitiger Plazentalösung und intrauterinem Fruchttod vergesellschaftet ist. In der Praxis blieb bisher eine dopplersonographische Untersuchung der Aa. uterinae aufgrund der nur geringen Sensitivität und dem nur geringen positiven prädiktiven Wert auf Risikokollektive beschränkt. Nach neueren Multicenter-Studien erscheint jedoch eine Screeninguntersuchung der Aa. uterinae mit 11-14 SSW oder mit 23 SSW sinnvoll zu sein, weil durch sie die meisten Schwangeren, die eine IUGR oder Präeklampsie entwickeln, erkannt werden und so einer engmaschigen Überwachung zugeführt werden können (Martin et al. 2001, Papageorgiou et al. 2002).

In unserer Studie wiesen von 58 Schwangeren, bei denen Messungen in den Uteringefäßen durchgeführt wurden, 42 (73%) eine postsystolische Inzisur (Notch) in beiden Arterien und 7 (12%) in einer Arteria uterina auf. In 7 Fällen (12%) konnten pathologische Pulsatilitäts-Indices ohne Notch erhoben werden. Insgesamt zeigten 56 (97%) von 58 Schwangeren einen auffälligen Dopplerbefund der Aa. uterinae. In 20 Fällen (36%) kam es zur Entwicklung einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung, einer Präeklampsie oder eines HELLP-Syndroms, in 15 Fällen (28%) machten diese Erkrankungen eine vorzeitige Schwangerschaftsbeendigung oder eine Sectio erforderlich. In einem weiteren Fall mit beidseitigem Notch kam es zu einer vorzeitigen Plazentalösung.

### **7.3     *Beschreibung des Verlaufs und des fetal outcome***

#### **7.3.1     Mortalität**

Insgesamt verstarben 23 der 60 Feten mit ARED-Flow, die Gesamtmortalität im Beobachtungszeitraum bis zu 14 Monaten postnatal beträgt damit 38%. Die perinatale Mortalität fiel nach der WHO-Definition mit 10% geringer aus. Unserer Meinung nach ist es nicht sinnvoll, zur Beschreibung der Mortalität bei Feten mit ARED-Flow ein Geburtsgewicht von  $> 500\text{g}$  anzulegen, da viele Feten aufgrund der schweren IUGR bei der Entbindung oder vorzeitigen Schwangerschaftsbeendigung mit ihrem Geburtsgewicht  $< 500\text{g}$  liegen. Bei intrauterinem Fruchttod und einem Geburtsgewicht  $< 500\text{g}$  fließen diese Fälle nicht in die perinatale Mortalitätsrate ein, da sie dann nicht als Geburten, sondern als Fehlgeburten gelten. Um auch diese Fälle mit einzuschließen, hatten wir in unserer Studie das Einschlusskriterium „24/0 SSW“ gewählt. Nach der WHO-Definition umfasst die perinatale Mortalität neben den intrauterin verstorbenen Feten nur die Todesfälle der bis zum 7. Lebenstag verstorbenen Neugeborenen. Da im Falle von ARED-Flow einige Kinder noch nach diesem Zeitraum an den Folgen der chronischen intrauterinen Hypoxämie sterben (siehe Fallbeschreibungen) ist es nicht sinnvoll, die Mortalität nur bis zum 7. Lebenstag zu begrenzen.

Die pränatale und postnatale Mortalität der in Gruppen nach dem bei der Entbindung erreichten Schwangerschaftsalter unterteilten 60 Feten mit ARED-Flow in dem Beobachtungszeitraum bis zu 14 Monaten postnatal ist in der Gruppe A mit einem Schwangerschaftsalter zwischen 24/0 und 28/6 SSW mit 70% gegenüber den anderen beiden Gruppen deutlich erhöht. In früheren Studien zeigte sich, dass die Mortalität mit steigendem Schwangerschaftsalter abnimmt (Chard et al. 2001, Piper et al. 1996). In der Studie von Piper et al. wurden 4183 Frühgeborene zwischen 24/0 und 36/6 SSW untersucht. Darunter waren 1012 SGA-Neugeborene. Die Rate der neonatalen Mortalität nahm mit steigendem Gestationsalter bei der Geburt sowohl in der Gruppe der normgewichtigen Feten als auch in der der SGA-Feten ab. Beim Vergleich der beiden Gruppen war die Rate der perinatalen Mortalität in der Gruppe der SGA-Feten signifikant erhöht, wenn die Bezugsgröße das Gestationsalter war. Kein Unterschied zeigte sich zwischen den Gruppen, wenn das Geburtsgewicht als Bezugsgröße herangezogen wurde. Chard et al. untersuchten 6946 Frühgeburten zwischen 24/0 und 32/0 SSW, ausgeschlossen von der Studie waren Mehrlinge und Frühgeborene mit letalen congenitalen Anomalien. Die Rate der neonatalen Mortalität bis zum 28. Lebenstag war bei 24/0 SSW mit 73% am höchsten und nahm mit steigendem Schwangerschaftsalter ab (25/0 SSW: 51%, 26/0 SSW: 36%, 27/0 SSW: 27%, 28 SSW: 13%, 29/0 SSW: 8%, 30/0 SSW: 6%, 31/0 SSW: 3%), bei 32/0 SSW lag sie bei 2%.

Erwartungsgemäß nahm auch in unserer Untersuchung die Mortalität mit steigendem Schwangerschaftsalter ab. In der Gruppe B mit einem Schwangerschaftsalter zwischen 29/0 und 31/6 SSW beträgt sie 22% und in der Gruppe C ab 32/0 SSW 14%. Die hohe pränatale Mortalität in der Gruppe A mit einem Schwangerschaftsalter zwischen 24/0 und 28/6 SSW erklärt sich durch die hohe Rate an vorzeitigen Schwangerschaftsbeendigungen ohne Einsatz für den Feten bei zweifelhafter Prognose des Neugeborenen und durch 5 weitere Fälle, bei denen ebenfalls wegen der zweifelhaften Prognose von Seiten der Eltern eine Sectio abgelehnt wurde (14 von 23 Schwangerschaften). Wegen hochgradiger Wachstumsretardierung, hochpathologischen Dopplerwerten und extrem niedrigem Geburtsgewicht musste in diesen Schwangerschaften entweder von einer infausten Prognose des Neugeborenen oder von einer erheblich erhöhten postnatalen Morbidität ausgegangen werden. Trotzdem bleibt der Ausgang dieser Schwangerschaften spekulativ.

### **7.3.2 Vergleich des fetal outcome der in Gruppen A – C nach dem bei der Entbindung erreichten Schwangerschaftsalter unterteilten 44 lebendgeborenen Feten**

Die postnatale Mortalität der 44 lebendgeborenen Feten beträgt insgesamt 16%. Die postnatale Mortalität der lebendgeborenen Feten in Gruppe A mit einem Schwangerschaftsalter zwischen 24/0 und 28/6 SSW ist mit 36% gegenüber den Gruppen B mit einem Schwangerschaftsalter zwischen 29/0 und 31/6 SSW (10%) und C mit einem Schwangerschaftsalter ab 32/0 SSW (8%) ebenfalls erhöht. Es lässt sich die Tendenz erkennen, dass die postnatale Mortalität der Schwangerschaften mit ARED-Flow besonders hoch unter 29/0 SSW ist. 3 der 4 verstorbenen Frühgeborenen in dieser Gruppe hatten ein Geburtsgewicht zwischen 500 und 550g bei einem Schwangerschaftsalter zwischen 27/0 bis 28/0 SSW. 2 dieser Frühgeborenen verstarben an den Folgen einer intrauterinen Azidose. Bei beiden lag jeweils ein Reverse-Flow in der A. umbilicalis sowie ein pathologischer Dopplerbefund des Ductus venosus vor. Ferrazzi et al. (2002) beschreiben in ihrer Studie das fetal outcome von 26 Feten mit schwerer intrauteriner Wachstumsretardierung, Kreislaufzentralisation und Vorliegen von ARED-Flow in der A. umbilicalis in > 90% der Fälle: In 3 Fällen kam es zu einem intrauterinen Fruchttod, 9 Frühgeborene verstarben innerhalb von 28 Tagen postnatal. In dieser Studie waren 3 unabhängige Variablen signifikant mit dem Auftreten von perinatalem Tod assoziiert: Das Schwangerschaftsalter, das Geburtsgewicht und spät auftretende Dopplerveränderungen – wie ein pathologischer Dopplerbefund oder ein Reverse-Flow im Ductus venosus und/oder ein

Reverse-Flow in der A. umbilicalis. In unserer Studie konnten wir ähnliche Beobachtungen machen. Die Mortalität ist tendenziell bei niedrigerem Schwangerschaftsalter und Geburtsgewicht sowie bei Vorliegen eines Reverse-Flow in der A. umbilicalis und/oder bei einem pathologischen Dopplerbefund im Ductus venosus erhöht.

Bei der Analyse der Kurzzeitmorbidity ergaben sich beim Vergleich der in Gruppen nach dem bei der Entbindung erreichten Schwangerschaftsalter unterteilten 44 lebendgeborenen Feten signifikante Unterschiede bezüglich der Beatmungsnotwendigkeit, der Apgar-Werte nach 5 und nach 10 Minuten, der periventrikulären Leukomalazie, des Atemnotsyndroms und der neurologischen Auffälligkeiten bei Entlassung der Frühgeborenen aus der neonatologischen Klinik. Die periventrikuläre Leukomalazie trat nur bei 4 von 11 Kindern (36%) in Gruppe A mit einem Gestationsalter von 24/0 bis 28/6 SSW auf, in den anderen beiden Gruppen war kein Kind davon betroffen. Beatmungsnotwendigkeit, das Atemnotsyndrom und die neurologischen Auffälligkeiten bei Entlassung aus der neonatologischen Klinik waren jeweils in Gruppe A häufiger als in Gruppe B und in Gruppe B häufiger als in Gruppe C. Die Mittelwerte der Apgar-Werte nach 5 und nach 10 Minuten waren ansteigend von Gruppe A nach Gruppe C. Gruppe C mit einem Schwangerschaftsalter ab 32/0 SSW zeigt gegenüber den Gruppen A und B insgesamt ein gutes fetal outcome. Eine Konsequenz unserer Untersuchung ist daher, dass eine Schwangerschaftsverlängerung ab 32/0 SSW unter dem Risiko der Hypoxie nicht zu empfehlen ist. Dies entspricht auch den Empfehlungen der GRIT Study Group von 1996, nach denen ab 32/0 SSW bei ARED-Flow in der A. umbilicalis die vorzeitige Entbindung angestrebt werden sollte.

Eine Multicenter-Studie der Oxford-Vermont-Studiengruppe (Bernstein et al. 2000), in der das fetal outcome von 1720 Neugeborenen mit IUGR mit Geburtsgewichten zwischen 500 und 1500g zwischen der 25/0 und 30/0 SSW untersucht wurde, zeigte interessanterweise in diesen Schwangerschaftswochen weder eine Abhängigkeit der Mortalität noch der Morbidity vom Schwangerschaftsalter bei der Geburt. Allerdings wurden in diese Studie auch nur Neugeborene mit einem Geburtsgewicht ab 500g einbezogen. IUGR-Feten können mit ihrem Geburtsgewicht aber auch unter 500g liegen und werden in dieser Untersuchung nicht berücksichtigt. Da in unserer Studie auch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen A (24/0 – 28/6 SSW) und B (29/0 – 31/6 SSW) vorliegen, sollten weiterführende Untersuchungen mit einem größeren Kollektiv von Schwangerschaften mit ARED-Flow durchgeführt werden.

### **7.3.3 Fetal outcome der 44 lebendgeborenen Neugeborenen mit ARED-Flow und Vergleich mit einer Matchgruppe von normgewichtigen Frühgeborenen – Überprüfung von Hypothese 2**

Ausgehend von der Fragestellung, ob sich das fetal outcome von Schwangerschaften mit ARED-Flow vom fetal outcome von Schwangerschaften einer nach Schwangerschaftswochen gematchten Kontrollgruppe normgewichtiger Frühgeborener unterscheidet, war folgende Hypothese 2 aufgestellt worden: Das fetal outcome von Schwangerschaften mit ARED-Flow unterscheidet sich vom fetal outcome von Schwangerschaften einer normgewichtigen Matchgruppe. Bei dem Vergleich der 44 lebendgeborenen Feten mit ARED-Flow mit Matchgruppe von normgewichtigen Frühgeborenen ergab die univariate und multivariate Analyse statistisch einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der bronchopulmonalen Dysplasie. Die Hypothese 2 wird nach dieser Analyse nicht abgelehnt. In der univariaten Analyse fanden sich signifikante Unterschiede in der Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie, in dem postnatal gemessenen arteriellen Nabelschnur-pH-Wert, im Geburtsgewicht und im Auftreten von Darmkomplikationen. Das fetal outcome von Schwangerschaften mit ARED-Flow war in unserer Untersuchung hinsichtlich der bronchopulmonalen Dysplasie, der Darmkomplikationen und der postnatal gemessenen arteriellen pH-Werte signifikant schlechter. Ein erhöhtes Risiko bestand in der ARED-Gruppe außerdem für die nekrotisierende Enterocolitis, die intraventrikuläre Hämorrhagie und für neurologische Auffälligkeiten zum Zeitpunkt der Entlassung aus der neonatologischen Klinik. Entsprechend unserer Erwartung, dass Frühgeborene mit ARED-Flow eine höhere Morbidität aufweisen, spielt der Faktor Hypoxie scheinbar eine größere Rolle als der Faktor Reife.

In der Gruppe mit ARED-Flow entwickelten 8 von 41 (20%) Kindern eine bronchopulmonale Dysplasie, in der Matchgruppe war kein Kind betroffen. Der Unterschied ist signifikant. In einer Studie von Vossbeck et al. (2001) wurde das fetal outcome von 40 Frühgeborenen mit ARED-Flow vor 30/0 SSW mit dem fetal outcome einer Matchgruppe von 40 normgewichtigen Frühgeborenen verglichen. Zur Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie kam es – entsprechend unseren Studienergebnissen – ebenfalls signifikant häufiger in der Gruppe der Frühgeborenen mit ARED-Flow als in der Matchgruppe ( $p < 0,001$ ). Diese Beobachtung geht mit den Ergebnissen klinischer Studien einher, nach denen das Risiko für die Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie bei sehr unreifen Frühgeborenen mit IUGR erhöht ist (Gortner et al. 1999, Reiss et al. 2000). In der Studie von Gortner et al. wurde das fetal outcome einer Gruppe von 59 Kindern mit IUGR mit einer Gruppe von 258 normgewichtigen Frühgeborenen

zwischen 27/0 und 32/0 SSW verglichen. Obwohl keine Angaben zu evtl. erhobenen Dopplerbefunden gemacht wurden, lieferte diese Studie wichtige Daten: Bei 8 (14%) der 59 Kinder mit IUGR bestand eine bronchopulmonale Dysplasie gegenüber 11 (4%) von 258 Kindern in der Gruppe der normgewichtigen Frühgeborenen. Dieser Unterschied ist signifikant ( $p < 0,01$ ). Erklärbar wäre das hohe Risiko für die Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie bei unreifen Frühgeborenen mit IUGR durch die intrauterine Minderperfusion der Pulmonalarterien (Rizzo et al. 1996, Machlitt et al. 2001), die vermutlich zu einem hypoxischen Schaden der Lunge führen kann. Weitere Untersuchungen sind notwendig um herauszufinden, ob eine erhöhte pulmonale Morbidität im Hinblick auf die bronchopulmonale Dysplasie bei unreifen Frühgeborenen mit IUGR und bei der Untergruppe der unreifen Frühgeborenen mit ARED-Flow auf eine beeinträchtigte Lungenzirkulation zurückzuführen ist.

Weitere signifikante Unterschiede in der Studie von Gortner et al. bestanden bezüglich des Geburtsgewichtes und der postnatalen Mortalität bis 331 Tage postnatal. In der Gruppe der IUGR-Kinder bestand eine Mortalität von 10% versus 2% in der Gruppe der normgewichtigen Frühgeborenen. In der Studie von Vossbeck et al. zeigte sich zwischen der ARED-Gruppe und der Matchgruppe ein signifikanter Unterschied in der postnatalen Mortalität für den Zeitraum bis zur Entlassung der Frühgeborenen aus der neonatologischen Klinik ( $p < 0,001$ ). Die Mortalitätsrate in der ARED-Gruppe betrug 35% gegenüber 2,5% in der Matchgruppe. In unserer Studie verstarben in der Gruppe der ARED-Kinder im Beobachtungszeitraum bis zu 14 Monaten postnatal 7 von 44 Kindern (16%) gegenüber 1 Kind (2%) in der Matchgruppe. Das Risiko postnatal zu versterben war in der ARED-Gruppe gegenüber der Matchgruppe 8-fach erhöht. Es lag nur knapp keine statistische Signifikanz vor ( $p = 0,058$ ), wobei bei einer höheren Fallzahl eher ein statistisch signifikanter Unterschied vorliegen könnte. Die hohe postnatale Mortalität in der Gruppe der Feten mit ARED-Flow und/oder IUGR lässt sich ebenfalls mit der chronischen intrauterinen Hypoxämie erklären, bei der es zu hypoxischen Gewebeschäden auch in anderen Organen (z. B. Darm und Gehirn) kommen kann, deren Auswirkungen sich teilweise erst postnatal manifestieren. In der ARED-Gruppe verstarben 3 Neugeborene an den Folgen einer intrauterinen Azidose, 2 Kinder an den Folgen einer bronchopulmonalen Dysplasie und 2 an den Folgen von Darmkomplikationen.

In der bereits oben erwähnten Studie von Baschat et al. (2000) über Dopplerbefunde und über das fetal outcome von 121 Schwangerschaften mit IUGR, die in 3 Risikogruppen nach zunehmender Verschlechterung des fetalen Zustandes eingeteilt wurden, zeigte sich, dass folgende Parameter des fetal outcome in Gruppe 3 (mit Vorkommen von ARED-Flow in 82%

der Fälle und/oder Vorliegen eines pathologischen PI in der A. umbilicalis, der oberhalb von 2 Standardabweichungen des dem jeweiligen Gestationsalters entsprechenden Wertes liegt, in Kombination mit einer Kreislaufzentralisation und eines pathologischen venösen Dopplerbefundes) gegenüber Gruppe 1 (mit Vorkommen von ARED-Flow in 9,5% der Fälle und/oder Vorliegen eines pathologischen PI in der A. umbilicalis, der oberhalb von 2 Standardabweichungen des dem jeweiligen Gestationsalters entsprechenden Wertes liegt und ohne Vorliegen einer Kreislaufzentralisation oder venöser Dopplerveränderungen) statistisch signifikant erhöht waren: Postnatale Mortalität (7 von 50 Kindern (14%) versus keinem Kind), Atemnotsyndrom (33 von 50 Kindern (66%) versus 12 von 42 Kindern (29%)), bronchopulmonale Dysplasie (12 von 50 Kindern (24%) versus 1 von 42 Kindern (2%)), nekrotisierende Enterocolitis (6 von 50 Kindern (12%) versus 1 von 42 Kindern (2%)), peri- und intraventrikuläre Hämorrhagie (6 von 50 Kindern (12%) versus keinem Kind) und postnatal gemessener Nabelarterien-pH-Wert (Mittelwert: 7,22 ( $\pm$  Stdabw 0,08) versus Mittelwert: 7,28 ( $\pm$  Stdabw 0,07)). Obwohl Gruppe 1 ebenfalls eine Risikogruppe von IUGR-Kindern mit pathologisch erhöhtem umbilikalen Dopplerbefund ohne Kreislaufzentralisation darstellte und daher nicht direkt mit unserer Matchgruppe von normgewichtigen Frühgeborenen verglichen werden darf, ließ sich erkennen, dass das fetal outcome in Gruppe 1 ähnlich ausfiel wie in unserer Matchgruppe. Der fetale Zustand in Gruppe 3 mit 82% ARED-Flow, Kreislaufzentralisation und zu 100% pathologischem venösen Doppler muss außerdem insgesamt als schlechter angesehen werden als der in unserer ARED-Gruppe, da dort nur 43 % der lebendgeborenen Kinder einen pathologischen venösen Doppler aufzeigten. Trotzdem zeigt ein Vergleich des fetal outcome zwischen der Studie von Baschat und unserer Studie auffällige Parallelen in Bezug auf die postnatale Mortalität, die bronchopulmonale Dysplasie, die nekrotisierende Enterocolitis, die peri- und intraventrikuläre Hämorrhagien und die postnatal gemessenen Nabelarterien-pH-Werte. Anhand der Studie von Baschat zeigt sich, dass IUGR-Feten mit einem pathologischen PI in der A. umbilicalis, der oberhalb von 2 Standardabweichungen des dem Gestationsalter entsprechenden Wertes liegt, ohne Vorliegen einer Kreislaufzentralisation oder venöser Dopplerveränderungen ein ähnliches fetal outcome haben wie die Frühgeborenen in unserer normgewichtigen Matchgruppe. Die Kurzzeitmorbidity ist jedoch signifikant erhöht in Gruppe 3, so dass bei IUGR immer Dopplerparameter des arteriellen und venösen Gefäßsystems erfasst werden sollten, um den fetalen Zustand einschätzen zu können.

Viele Studien machen auf Auswirkungen auf die neurologische und intellektuelle



Langzeitmorbidity bei wachstumsretardierten Kindern aufmerksam. Einige dieser Studien lassen erkennen, dass IUGR-Feten mit einer hypoxämiebedingten Kreislaufzentralisation nach 3 bis 7 Jahren eine schlechtere neurologische und intellektuelle Entwicklung aufweisen als normgewichtige Feten oder IUGR-Feten ohne Kreislaufzentralisation (Skrablin et al. 2000, Scherjon et al. 2000, Ley et al. 1996a, Ley et al. 1996b). Die bei der Kreislaufzentralisation auftretende kompensatorische Vasodilatation der fetalen Hirngefäße mit zerebraler Mehrdurchblutung („Brain-Sparing-Effect“) war zum Schutz des fetalen Gehirns vor Hypoxie und in Folge dessen auch vor sich evtl. entwickelnden neurologischen Schäden angesehen worden (Scherjon et al. 1993). Dieselbe Autorin wies jedoch in ihrer Verlaufsstudie (Scherjon et al. 2000) über die intellektuelle Entwicklung von 73 IUGR-Kindern im Alter von 5 Jahren darauf hin, dass die Kreislaufzentralisation mit einer signifikant schlechteren intellektuellen Entwicklung verbunden ist. In der oben genannten Studie von Vossbeck et al. wurde ebenfalls die mentale und neurologische Entwicklung der Kinder der ARED-Gruppe mit der der Matchgruppe jeweils im korrigierten Alter von 13 und 100 Monaten verglichen: Dabei zeigte sich, dass mehr Kinder der ARED-Gruppe an schweren motorischen Beeinträchtigungen litten als Kinder der Matchgruppe (38% versus 19%,  $p = 0,07$ ). Außerdem waren signifikant mehr Kinder der ARED-Gruppe mental retardiert als Kinder der Matchgruppe (44% versus 25%,  $p=0,03$ ). In einer Studie, die das Langzeitoutcome von Kindern mit ARED-Flow mit Kindern, bei denen intrauterin ein positiver enddiastolischer Fluss in der A. umbilicalis bestand, im Alter von 5-12 Jahren vergleicht, gab es bei den Kindern mit Zero-Flow gegenüber dem Normalkollektiv keine signifikanten Unterschiede in der neurologischen oder kognitiven Entwicklung oder in der Beurteilung von Verhaltensauffälligkeiten. Jedoch schnitten die Kinder mit Reverse-Flow gegenüber den anderen beiden Gruppen in neuromotorischen und kognitiven Tests durchweg schlechter ab (Schreuder et al. 2002).

#### **7.3.4 Schwangerschaftsverlauf und Sectioindikationen bei den 44 lebendgeborenen Feten mit ARED-Flow – Überprüfung von Hypothese 1**

Bezüglich der Dauer der Schwangerschaft vom Zeitpunkt der Erstdiagnose des ARED-Flow bis zum Entbindungszeitpunkt zeigte sich, dass in der Gruppe der Schwangerschaften, die wegen Präeklampsie oder HELLP-Syndrom beendet werden mussten, 4 Tage nach Diagnosestellung eines ARED-Flow bereits 50% beendet worden waren. In der Gruppe der Schwangerschaften, die aus kindlicher Indikation wegen Verschlechterung der Dopplerbefunde und/oder pathologischem CTG beendet werden mussten, war dies erst nach 7 Tagen der Fall. Der

Unterschied ist statistisch nicht signifikant, daher wird die von uns diesbezüglich aufgestellte Hypothese 1 abgelehnt. Allerdings ergibt sich – obwohl statistisch keine Signifikanz vorliegt – die Tendenz, dass Schwangerschaften, die aus mütterlicher Indikation wie Präeklampsie oder HELLP-Syndrom beendet werden, ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose eines ARED-Flow eher zur Entbindung führen als Schwangerschaften, die aus kindlicher Indikation wie Verschlechterung der Dopplerbefunde und/oder pathologischem CTG beendet werden müssen. Anhand dieser Tendenz ist es möglich, dass bei einer größeren Fallzahl eher eine statistische Signifikanz vorliegen könnte.

Des Weiteren führen nicht alle Schwangerschaften mit plazerarer Perfusionsstörung zwangsläufig zur Präeklampsie bzw. zum HELLP-Syndrom. Die längste Dauer einer Schwangerschaft vom Zeitpunkt der Erstdiagnose des ARED-Flow bis zum Entbindungszeitpunkt betrug 68 Tage, ohne dass es zum Auftreten einer Präeklampsie, eines HELLP-Syndroms oder einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung kam. Diese Befunde deuten darauf hin, dass eventuell eine Heterogenität des Krankheitsbildes vorliegt, die vielleicht bei einer größeren Fallzahl ersichtlicher wird.

Der Vergleich der Indikationen zur Entbindung der 44 lebendgeborenen Feten ergab, dass 29 (66%) der Schwangerschaften aus kindlicher Indikation wegen pathologischem CTG und/oder pathologischem Flow und 13 (30%) aus mütterlicher Indikation wegen Präeklampsie oder HELLP-Syndrom beendet wurden. In der oben genannten Studie von Kurkinen-Räty wurde die Indikation zur Entbindung bei 58 (79,5%) der 73 lebendgeborenen Feten wegen pathologischem CTG und/oder pathologischem Flow und bei 15 (20,5%) Feten wegen Präeklampsie oder HELLP-Syndrom gestellt. Auch nach Ausschluss von fetalen Malformationen und/oder Chromosomenaberrationen in dieser Untersuchung zeigte sich eine ähnliche Verteilung. Die mittlere Schwangerschaftsdauer vom Zeitpunkt der Erstdiagnose eines ARED-Flow bis zur Entbindung betrug 7 Tage, die längste Schwangerschaftsdauer 52 Tage, die kürzeste 1 Tag. Diese Daten sind mit den Ergebnissen unserer Studie vergleichbar, nach der die mittlere Schwangerschaftsdauer vom Zeitpunkt der Erstdiagnose eines ARED-Flow bis zur Entbindung bei den lebendgeborenen Feten bei 6 Tagen lag, die längste Schwangerschaftsdauer bei 68 Tagen und die kürzeste bei 0 Tagen.

#### **7.4 Beurteilung**

Unsere Studie hat weitere Hinweise erbracht, dass die pränatale Untersuchung der

Schwangerschaften mit ARED-Flow mit ultraschall-basierten Techniken hinsichtlich einer differenzierten Prognoseeinschätzung weiterhin problematisch ist. Mortalität und Morbidität waren auch in unserer Studie hoch, insgesamt verstarben in dem Beobachtungszeitraum bis zu 14 Monaten postnatal 23 (38%) von 60 Feten. Ein sehr hohes Risiko zu versterben bestand vor allem bei Feten zwischen 24/0 und 28/6 SSW: Die Mortalität in dieser Gruppe betrug 70%. Als Risiken für die Mortalität bei Feten mit ARED-Flow sind ein niedriges Gestationsalter bei der Entbindung, ein niedriges Geburtsgewicht, ein Reverse-Flow in der A. umbilicalis und pathologische venöse Dopplerbefunde anzusehen.

Die lebendgeborenen Feten mit ARED-Flow unter 32/0 SSW haben gegenüber normgewichtigen Frühgeborenen gleichen Schwangerschaftsalters ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie, für einen postnatal niedrigeren Nabelarterien-pH-Wert, für ein extrem niedriges Geburtsgewicht, für das Auftreten von Darmkomplikationen, für peri- und intraventrikuläre Hämorrhagien und für neurologische Auffälligkeiten zum Zeitpunkt der Entlassung aus der neonatologischen Klinik. Ab 32/0 SSW bestand in unserer Studie ein gutes fetales Kurzzeitoutcome, das mit dem der normgewichtigen Frühgeborenen vergleichbar war. Daher kann aus unserer Sicht – entsprechend dem Konsens der GRIT Study Group 1996 – bei Vorliegen von ARED-Flow ab 32/0 SSW die vorzeitige Entbindung – ggf. nach Abschluss der pränatalen Lungenreifeinduktion mit Kortikosteroiden – empfohlen werden. Eine Schwangerschaftsverlängerung ab 32/0 SSW unter dem Risiko der Hypoxie ist dagegen nicht zu empfehlen.

Für die Schwangere, bei der ARED-Flow in der A. umbilicalis diagnostiziert wurde, besteht ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie oder eines HELLP-Syndroms. In unserer Studie kam es bei 21 (35%) der 60 Schwangerschaften zusätzlich zu einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung, zur Präeklampsie oder zum HELLP-Syndrom, in 28% der Fälle musste die vorzeitige Entbindung wegen Präeklampsie oder HELLP-Syndrom vorgenommen werden.

Mit der Studie wollten wir Kriterien finden, nach denen die werdenden Eltern hinsichtlich der Prognose einer Schwangerschaft mit ARED-Flow zu beraten sind. Anhand der vorliegenden Ergebnisse müssen die werdenden Eltern darüber aufgeklärt werden, dass bei Auftreten von ARED-Flow im Rahmen einer IUGR insgesamt eine hohe Mortalität und Morbidität besteht und die weitere Betreuung der Schwangerschaft intensiv in einem dafür personell und apparativ ausgestatteten pränataldiagnostischen Zentrum erfolgen sollte. Das Vorliegen von ARED-Flow sollte als Indikation für eine intensiviertere fetale und maternale Überwachung angesehen werden.

Die Prognose ist stark abhängig von weiteren Dopplerbefunden des arteriellen und venösen Systems. Unter 32/0 SSW sollte eine fetale Überwachung durch serielle Erhebung von Dopplerbefunden, durch Erhebung von biophysikalischen Befunden und durch Ableitung des computerisierten CTG stattfinden. Bei sehr früh auftretender intrauteriner Wachstumsretardierung mit hochpathologischen Dopplerbefunden muss ggf. wegen der infausten oder extrem schlechten Prognose über eine vorzeitige Schwangerschaftsbeendigung nachgedacht werden. Die Indikation zur Schwangerschaftsbeendigung sollte jedoch immer individuell nach Beratung der Eltern durch Perinatalmediziner und Neonatologen anhand des Gestationsalters, des Schweregrades der Wachstumsretardierung und der pathologischen Dopplerwerte gestellt werden.

Die werdenden Eltern müssen über die extrem hohe Wahrscheinlichkeit einer vorzeitigen Entbindung mit allen Risiken der Frühgeburtlichkeit für das Neugeborene aufgeklärt werden. Weiterhin muss die Aufklärung umfassen, dass für das Frühgeborene mit ARED-Flow gegenüber einem normgewichtigen Frühgeborenen gleichen Gestationsalters zusätzlich eine erhöhte postnatale Mortalität sowie eine erhöhte Kurz- und Langzeitmorbidity besteht. In jedem Fall muss die Durchführung einer primären Sectio erfolgen, um den Feten nicht zusätzlich durch eine intrapartale Belastung bei evtl. bereits bestehender intrauteriner Hypoxie zu gefährden. In diesem Sinne sollte auch der Einsatz von Belastungstesten z.B. des Oxytocinbelastungstestes als obsolet angesehen werden, da es im Falle seiner Anwendung bei pathologischen Dopplerbefunden zu einer weiteren Verschlechterung des fetalen Zustandes bis zur fetalen Notsituation kommen kann. Die Schwangere, bei der ARED-Flow in der A. umbilicalis diagnostiziert wurde, muss über ihr hohes Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie oder eines HELLP-Syndroms und über deren Therapie, die letztendlich ebenfalls in einer vorzeitigen Entbindung liegt, informiert werden. Eine maternale Überwachung mittels Laborparameter, Blutdruckkontrollen, Abklärung eines Antiphospholipidsyndroms oder eines Faktor V-Leiden sollten vorgenommen werden. Eine evtl. folgende Schwangerschaft sollte wegen einer ggf. bestehenden Prädisposition ebenfalls frühzeitig und intensiv an einem pränataldiagnostischen Zentrum überwacht werden.

## **7.5 Kritische Beurteilung der Studie**

Die Vergleichbarkeit unserer Ergebnisse mit denen anderer Studien ist durch eine verschiedene Methodik, Patientenselektion und Parameterauswahl eingeschränkt. Einige Studien betrachten

Feten mit ARED-Flow, differenzieren hinsichtlich des fetal outcome jedoch nicht zwischen der Ätiopathiogenese desselben (plazentare Perfusionsstörung versus fetale Malformation). (Brar und Platt 1988, Chaoui et al. 1991). Daher lässt sich das fetal outcome dieser Studien nicht unmittelbar mit dem unserer Studie vergleichen. Einige Studien richten ihre Aufmerksamkeit einzig auf einen eventuellen ARED-Flow in der A. umbilicalis ohne auch Dopplerbefunde weiterer fetaler Gefäße zu erheben. Diese Studien betrachten häufig nur das fetal outcome unmittelbar postnatal (Montenegro et al. 1998, Karsdorp et al. 1994). Die Studie von Arduini et al. (1993) betrachtet ebenfalls Feten mit ARED-Flow in der A. umbilicalis mit Ausschluss von fetalen Malformationen und Chromosomenaberrationen, schließt auch weitere Dopplerbefunde mit ein, legt aber den Schwerpunkt auf die Entwicklung von CTG-Veränderungen und beschreibt nur das fetal outcome unmittelbar postnatal. Weitere Studien über die Mortalität und die Kurz- und Langzeitmorbidity von IUGR-Feten wiederum beziehen Dopplerbefunde per se nicht in das Studiendesign mit ein (Gortner et al. 1999, Bernstein et al. 2000). Aus diesem Grund konnte ein Vergleich mit unserer Studie nur indirekt stattfinden.

In den neueren Studien von Baschat et al. (2000 und 2001b), Hecher et al. (2001) und Ferrazzi et al. (2002) ist das Einschlusskriterium nicht mehr „ARED-Flow“, sondern ein pathologischer PI in der A. umbilicalis  $> 2$  Standardabweichungen über dem jeweiligen Gestationsalter. Die letzten drei Studien betrachten den longitudinalen Verlauf von Dopplerveränderungen des arteriellen und venösen Systems bei schwer wachstumsretardierten Feten. Da unsere Studie nicht longitudinal angelegt war, konnte ein Vergleich der Dopplerveränderungen nur eingeschränkt erfolgen. Dagegen wurde das fetal outcome in diesen Studien nicht so ausführlich untersucht wie in unserer Studie. Die Studie von Baschat et al. (2000) beschreibt das fetal outcome ausführlicher, auch in Bezug der neonatalen Morbidity der lebendgeborenen Feten (siehe oben).

Als eine Limitation an unserer Studie sind die geringen Fallzahlen beim Vergleich der Gruppen nach dem Schwangerschaftsalter zum Zeitpunkt der Entbindung zu betrachten: Hierbei lassen sich aufgrund der niedrigen Fallzahlen nur tendenziell Unterschiede aufzeigen. Weiterführende Untersuchungen mit einem größeren Patientenkollektiv müssten daher folgen, die dann auch statistisch signifikante Ergebnisse liefern könnten.

## **7.6     *Ausblick***

Das Ziel einer verbesserten pränatalen Überwachung liegt in der Vermeidung von hypoxischen Organschäden. Eine weitere Optimierung der Entscheidungsfindung bezüglich des

Entbindungszeitpunktes bei Feten mit ARED-Flow vor 32/0 SSW ist durch die Kombination von dopplersonographischen Untersuchungen im arteriellen und venösen System, von computerisiertem CTG und von biophysikalischen Parametern zu erreichen. Im Hinblick auf eine verbesserte Langzeitmorbidity müssen weitere Untersuchungen erfolgen, um die Ergebnisse der oben genannten pränatalen Überwachungsmethoden in Bezug zum Langzeitoutcome setzen zu können.

Die von Barker aufgestellte Hypothese der intrauterinen Programmierung bei Feten mit IUGR mit negativen Auswirkungen auf deren Langzeitoutcome hinsichtlich der koronaren Herzerkrankung, der arteriellen Hypertonie, des Diabetes mellitus Typ II und des metabolischen Syndroms (Barker 1997) weist auf die große Bedeutung der intrauterinen Wachstumsretardierung für die Gesundheit bzw. Krankheit in der Bevölkerung hin. Vorgeburtliche Wachstumsprozesse haben demnach eine höhere Bedeutung für das spätere Leben als bisher angenommen. Das Hochrisikokollektiv mit ARED-Flow innerhalb der Gruppe dieser wachstumsretardierten Kinder gilt es diesbezüglich zu untersuchen. Da nach der Barker-Hypothese bereits eine erhöhte Langzeitmorbidity bei wachstumsretardierten Kindern beschrieben worden ist, wäre es ungewöhnlich, wenn dies für die Hochrisikogruppe der Kinder mit ARED-Flow nicht zutreffen sollte. Wir beschäftigen uns in Zukunft mit dieser ebenfalls interessanten Fragestellung und werden deshalb unseren Patientenstamm in der neurologischen und internistischen Morbidity untersuchen.

Aufgefallen ist die Heterogenität des Krankheitsbildes, das verschiedene Ätiologien haben kann. Der ARED-Flow bzw. die pathologische Doppleruntersuchung scheint ein Knotenpunkt zu sein, ein Symptom, dem viele unterschiedliche Erkrankungen zugrunde liegen können: u. a. intrauterine Wachstumsretardierung, Präeklampsie, HELLP-Syndrom, Antiphospholipidsyndrom, Faktor V-Leiden, eine erhöhte Langzeitmorbidity entsprechend der Barker-Studie im Hinblick auf die koronare Herzerkrankung, die arterielle Hypertonie, den Diabetes mellitus Typ II und das metabolische Syndrom. In Zukunft müssten in diese Richtung noch weitere Untersuchungen und eine weitere Erforschung dieser Erkrankungen erfolgen.

## 8 Zusammenfassung

Chronische utero-/fetoplazentare Perfusionsstörungen stellen als häufigste Ursache für die Entwicklung einer schweren fetalen Wachstumsretardierung (IUGR) ein perinatalmedizinisches Problem dar. Die zugrunde liegenden intravasalen Veränderungen im fetoplazentaren Gefäßbett können über die mit ihnen assoziierte pathologische Erhöhung des Gefäßwiderstandes dopplersonographisch erfasst werden. Eine plazentare Insuffizienz lässt sich an einer Verminderung der enddiastolischen Strömung in der Arteria umbilicalis befunden – bis hin zu einem Nullfluss bzw. einem rückwärts gerichteten Dopplerflussverlauf (absent or reverse enddiastolic flow, ARED-Flow). Ergänzend können auch kompensatorische Änderungen des Gefäßwiderstandes in anderen fetalen Gefäßen einen Hinweis auf eine chronische Perfusionsstörung geben.

Die vorliegende prospektive Untersuchung bei 60 Hochrisikoschwangerschaften mit ARED-Flow in der A. umbilicalis untersucht, mit welcher Prognose in Bezug auf das fetal outcome nach dem Erreichen der theoretischen Lebensfähigkeit mit 24/0 SSW zu rechnen ist. Zu diesem Zweck wurden seriell maternale (Aa. uterinae beidseits) und fetale Dopplerbefunde (stets A. umbilicalis und größtenteils Aorta, A. cerebri media, Ductus venosus, V. umbilicalis) sowie weitere sonographische Befunde (Parameter der fetalen Biometrie, das Fruchtwasservolumen und die Echogenität des fetalen Darms) erhoben. Weitere Untersuchungsparameter waren der Zeitpunkt der Erstdiagnose des ARED-Flow, die weitere Dauer der Schwangerschaft und das fetal outcome. Letzteres wurde einerseits definiert über das Geburtsgewicht und die Mortalität im Beobachtungszeitraum bis zu 14 Monaten postnatal, andererseits über folgende Parameter der Morbidität, hinsichtlich derer die lebendgeborenen Frühgeborenen in einem Zeitraum bis zur Entlassung aus der neonatologischen Klinik untersucht wurden: postnatal gemessener Nabelarterien-pH-Wert, Apgarwert nach 5 und 10 Minuten, Auftreten von Atemnotsyndrom, bronchopulmonaler Dysplasie, nekrotisierender Enterocolitis, periventrikulärer-intraventrikulärer Hämorrhagie, periventrikulärer Leukomalazie, Vorliegen eines offenen Ductus arteriosus, Notwendigkeit der Beatmung oder einer Darmoperation wegen eines Ileus oder Volvulus und der neurologische Status bei Entlassung aus der neonatologischen Klinik. Die Befunde der lebendgeborenen Feten mit ARED-Flow hinsichtlich der vorab genannten Parameter zur neonatalen Morbidität wurden zum Vergleich Befunden einer nach Schwangerschaftswochen gematchten Kontrollgruppe normgewichtiger Frühgeborener gegenübergestellt.

Die Ausgangshypothesen lauteten:

Hypothese 1: Schwangerschaften mit ARED-Flow, die aus mütterlicher Indikation wie Präeklampsie oder HELLP-Syndrom beendet werden müssen, haben eine geringere Dauer vom Zeitpunkt der Erstdiagnose des ARED-Flow bis zum Entbindungszeitpunkt als Schwangerschaften, die aus kindlicher Indikation wie Verschlechterung der Dopplerbefunde und/oder pathologischem CTG beendet werden müssen.

Hypothese 2: Das fetal outcome von Schwangerschaften mit ARED-Flow unterscheidet sich vom fetal outcome von Schwangerschaften einer normgewichtigen Matchgruppe.

Der durchschnittliche Zeitpunkt der sonographischen Diagnosestellung eines ARED-Flow in der A. umbilicalis lag bei 28/0 SSW, wobei ein Reverse-Flow in der Erstuntersuchung in 50% der Fälle und in der letzten Untersuchung vor Schwangerschaftsbeendigung in 68% der Fälle festgestellt wurde. Die Mortalität dieser Reverse-Flow-Gruppe war mit 49% signifikant größer als in der gegenübergestellten Zero-Flow-Gruppe (16%). Bei den 56 auch in der fetalen Aorta untersuchten Feten war dort in 57% der Fälle ein Reverse-Flow gegeben. Die bei 58 Feten durchgeführten Untersuchungen der A. cerebri media wiesen in 97% der Fälle auf eine fetale Kreislaufzentralisation hin.

Bei 55 Schwangerschaften wurde auch der Ductus venosus dopplersonographisch untersucht, in 24% der Fälle fand sich ein Reverse-Flow und in 7% ein Zero-Flow. Die wiederholte Befundung bei 42 der 44 lebendgeborenen Feten ergab in 43% der Fälle einen pathologischen Befund, wobei 22% dieser Feten postnatal verstarben. Bei 58 Schwangeren wurden auch die Uteringefäße untersucht, wobei in 85% der Fälle eine ein- oder beidseitige postsystolische Inzisur (Notch) zu beobachten war. Der weitere Verlauf dieser Schwangerschaften war in 43% der Fälle mit weiteren Komplikationen verbunden: 35% aller Schwangeren entwickelten eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung, eine Präeklampsie oder ein HELLP-Syndrom, was in 28% der Fälle eine vorzeitige Schwangerschaftsbeendigung oder eine Sectio zur Folge hatte. Bei den 44 beobachteten Schwangerschaften, die mit vollem Einsatz für den Feten beendet wurden, lag in 30% der Fälle eine Präeklampsie oder ein HELLP-Syndrom als Indikation zur Sectio vor. Weitere Befundungen bezogen sich auf die – in 80% der Fälle pathologische – Fruchtwassermenge oder einen – in 43% der Fälle – hyperechogenen Darm.

Bei Betrachtung des fetal outcome der beobachteten lebendgeborenen Feten nach Gestationsalter zum Zeitpunkt der Entbindung (Gruppe A: 24/0-28/6 SSW, Gruppe B: 29/0-31/6 SSW, Gruppe C: ab 32/0 SSW) zeigten sich signifikante Unterschiede: Das frühere Bestehen eines ARED-



Flow ist signifikant mit einem höheren Risiko für eine Beatmungsnotwendigkeit bzw. ein Atemnotsyndrom, das Entstehen einer periventrikulären Leukomalazie bzw. anderer neurologischer Auffälligkeiten sowie einen niedrigeren Apgar-Wert (nach 5 und 10 Minuten) verbunden. Beim Vergleich des fetal outcome der lebendgeborenen Feten mit einer Matchgruppe von normgewichtigen Frühgeborenen ließen sich verschiedene Risiken signifikant belegen: Unterschiede in der Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie, in dem postnatal gemessenen Nabelarterien-pH-Wert, im Geburtsgewicht und im Auftreten von Darmkomplikationen. In der Gruppe mit ARED-Flow entwickelten 8 von 41 (20%) Kindern eine bronchopulmonale Dysplasie, während diese in der Matchgruppe nicht beobachtet wurde. Ein erhöhtes Risiko in der ARED-Gruppe bestand für die nekrotisierende Enterocolitis, für peri- und intraventrikuläre Hämorrhagien und für neurologische Auffälligkeiten zum Zeitpunkt der Entlassung der Frühgeborenen aus der neonatologischen Klinik. Hypothese 2 konnte demnach gemäß der univariaten und multivariaten Analyse bestätigt werden. Das Risiko, postnatal zu versterben, war gegenüber der Match-Gruppe 8-fach erhöht. Dabei konnte belegt werden, dass die neonatale Mortalität mit steigendem Schwangerschaftsalter abnimmt.

Die vorliegende Untersuchung unterstützt mit einer vergleichsweise hohen Fallzahl die mehrfach beschriebene Eignung der dopplersonographischen Kontrolle der A. umbilicalis zur Überwachung von Risikoschwangerschaften mit Wachstumsretardierung und/oder Präeklampsie. Während die Sichtung der internationalen Literatur gezeigt hat, dass die Ätiopathogenese des selten zu beobachtenden ARED-Flow in der A. umbilicalis noch nicht völlig geklärt ist, kann die Erhebung der Dopplerbefunde – über eine früher einsetzende Intensivüberwachung und eine frühere Indikationsstellung zur Entbindung – zu einer Senkung der hohen perinatalen Mortalität beitragen. Hervorzuheben ist hierbei auch, dass ein ARED-Flow einem pathologischen CTG um Tage bis Wochen vorausgehen kann – bei den hier untersuchten Schwangerschaften lagen die Intervalle zwischen 0 und 16 Tagen.

Da das zeitliche Intervall zwischen dem Auftreten der pathologisch arteriellen Dopplerparameter bis zum optimalen Entbindungszeitpunkt schwer bestimmbar ist, wurde in Anlehnung an aktuelle Studien auch das venöse System des Feten in der eigenen Erhebung untersucht. Bezogen auf einen pathologischen Befund im Ductus venosus konnte eine signifikante Korrelation mit einer erhöhten perinatalen Mortalität beobachtet werden.

Hinsichtlich der Hypothese 1 ließ sich zwischen der Erstdiagnose des ARED-Flow und dem Entbindungszeitpunkt mit der Dauer von 4 Tagen bei der Gruppe der von einer Präeklampsie oder eines HELLP-Syndroms begleiteten Schwangerschaften ein kürzerer Zeitraum feststellen

als mit 7 Tagen bei der Gruppe der Schwangerschaften, die aus kindlicher Indikation beendet wurden. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Bei einem diagnostizierten ARED-Flow in der A. umbilicalis besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine hohe fetale und postnatale Mortalität vor allem dann, wenn ein Reverse-Flow in der A. umbilicalis, ein niedriges Gestationsalter (vor 29/0 SSW) bei der Entbindung, ein niedriges Geburtsgewicht (unterhalb der 3. Percentile) oder pathologische venöse Dopplerbefunde vorliegen. Das Vorliegen von ARED-Flow macht daher eine weitergehende intensivisierte fetale Überwachung erforderlich.

Auch sind bei den lebendgeborenen Feten mit ARED-Flow vor 32/0 SSW erhöhte Risiken für eine bronchopulmonale Dysplasie, für peri- und intraventrikuläre Hämorrhagien, für neurologische Auffälligkeiten oder Darmkomplikationen gefunden worden. Ab 32/0 SSW bestand in der vorliegenden Studie ein gutes fetales Kurzzeitoutcome, das mit dem der normgewichtigen Frühgeborenen vergleichbar war. Daher sollte bei Vorliegen von ARED-Flow ab 32/0 SSW die vorzeitige Entbindung – ggf. nach Abschluss der pränatalen Lungenreifeinduktion mit Kortikosteroiden – durchgeführt werden.

## Literaturverzeichnis

- al Ghazali,W.; Chita,S.K.; Chapman,M.G.; Allan,L.D.: Evidence of redistribution of cardiac output in asymmetrical growth retardation. Br.J.Obstet.Gynaecol. 1989, 96, S. 697- 704
- Arduini,D.; Rizzo,G.: Fetal renal artery velocity waveforms and amniotic fluid volume in growth-retarded and post-term fetuses. Obstet.Gynecol. 1991, 77, S. 370-373
- Arduini,D.; Rizzo,G.; Romanini,C.: The development of abnormal heart rate patterns after absent end-diastolic velocity in umbilical artery: Analysis of risk factors. Am.J.Obstet.Gynecol. 1993, 168, S. 43-50
- Areias,J.C.; Matias,A.; Montenegro,N.: Venous return and right ventricular diastolic function in ARED flow fetuses. J.Perinat.Med. 1998, 26, S. 157-167
- Bahlmann,F.; Wellek,S.; Reinhardt,I.; Krummenauer,F.; Merz,E.; Welter,C.: Reference values of fetal aortic flow velocity waveforms and associated intra-observer reliability in normal pregnancies. Ultrasound Obstet.Gynecol. 2001, 17, S. 42-49
- Barker,D.J.: The long-term outcome of retarded fetal growth. Clin.Obstet.Gynecol. 1997, 40(4), S. 853-863
- Baschat,A.A.; Gembruch,U.; Reiss,I.; Gortner,L.; Weiner,C.P.; Harman,C.R.: Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. Ultrasound Obstet.Gynecol. 2000 , 16, S. 407-413
- Baschat,A.A.; Harman,C.R.: Antenatal assessment of the growth restricted fetus. Curr.Opin.Obstet.Gynecol. 2001a, 13, S. 161-168
- Baschat,A.A.; Gembruch,U.; Harman,C.R.: The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. Ultrasound Obstet.Gynecol. 2001b, 18, S. 571-577
- Battaglia,C.; Artini,P.G.; Galli,P.A.; D'Ambrogio,G.; Droghini,F.; Genazzani,A.R.: Absent or reversed end-diastolic flow in umbilical artery and severe intrauterine growth retardation. An ominous association. Acta Obstet.Gynecol.Scand. 1993, 72, S. 167-171

- Beck,T.: Der maternale Blutfluss durch die menschliche Plazenta. Z.Geburtsh.u.Perinat. 1982, 186, S. 65-71
- Bernstein,I.M.; Horbar,J.D.; Badger,G.J.; Ohlsson,A.; Golan,A.: Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. Am.J.Obstet.Gynecol. 2000, 182, S. 198-206
- Bewley,S.; Cooper,D.; Campbell,S.: Doppler investigation of uteroplacental blood flow resistance in the second trimester. A complex circulation. Brit.J.Obstet.Gynecol. 1991, 98, S. 871-879
- Bower,S.; Bewley,S.; Campbell,S.: Improved prediction of preeclampsia by two-stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. Obstet. Gynecol. 1993, 82, S. 78-83
- Boyd,P.A.; Scott,A.: Quantitative structural studies on human placentas associated with pre-eclampsia, essential hypertension and intrauterine growth retardation. Br.J.Obstet.Gynaecol. 1985, 92, S. 714-721
- Brar,H.S.; Platt,L.D.: Reverse end-diastolic flow velocity on umbilical artery velocimetry in high-risk pregnancies: an ominous finding with adverse pregnancy outcome. Am.J.Obstet.Gynecol. 1988, 159, S. 559-561
- Brosens,I.; Robertson,W.B.; Dixon, H.G.: The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. J.Pathol.Bacteriol. 1967, 93, S. 569-579
- Campbell,S.; Diaz-Recasens,J.; Griffin,D.R.; Cohen-Overbeek,T.E.; Pearce,J.M.; Willson,K.; Teague,M.J.: New doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. Lancet 1983, 1, S. 675-677
- Campbell,S.; Vyas,S.; Nicolaides,K.H.: Doppler investigation of the fetal circulation. J.Perinat.Med. 1991, 19, S. 21-26
- Chan,F.Y.; Pun,T.C.; Lam,C.; Khoo,J.; Lee,C.P.; Lam,Y.H.: Pregnancy screening by uterine artery Doppler velocimetry – which criterion performs best?. Obstet.Gynecol. 1995, 85, S. 596-602
- Chaoui,R.; Hoffmann,H.; Zienert,A.; Bollmann,R.; Halle,H.; Grauel,E.L.: Klinische Bedeutung und fetal outcome beim enddiastolischen Flowverlust in der A. umbilicalis und/oder fetale Aorta: Analyse von 51 Fällen. Geburtshilfe Frauenheilkd. 1991, 51, S. 532-539

- Chaoui,R.: The fetal ‚heart-sparing effect‘ detected by the assessment of coronary blood flow: a further ominous sign of fetal compromise. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 1996, 7, S. 5-9
- Chard,T.; Penney,G.; Chalmers,J.: The risk of neonatal death in relation to birth weight and maternal hypertensive disease in infants born at 24-32 weeks. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 2001, 95, S. 114-118
- Dawes,G.S.; Moulden,M.; Redman,C.W.: Short-term fetal heart rate variation, decelerations, and umbilical flow velocity waveforms before labor. *Obstet.Gynecol.* 1992, 80, S. 673-678
- Dekker,G.A.; Sibai, B.M.: The immunology of preeclampsia. *Semin.Perinatol.* 1999, 23(1), S. 24-33
- Dürig,P.: Schwere Komplikationen der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen. *Gynäkologe* 1997, 30, S. 702-711
- Ertan,A.K.; Jost,W.; Hendrik,J.; Lauer,S.; Uhrmacher,S.; Schmidt,W.: Perinatal events and neuromotoric development of children with zero flow in the fetal vessels during the last trimester. Cosmi,E.V.; Di Renzo,G.C.: 2<sup>nd</sup> World Congress of Perinatal Medicine Monduzzi Editore, 1993, S. 1049-1052
- Ertan,A.K.; Hendrik,J.; Schmidt,W.: Perinatale Auffälligkeiten und Fetal Outcome bei hochpathologischen Doppler-Flow-Befunden in A. umbilicalis und Aorta fetalis. Hrsg.: Merz,E.: *Sonographische Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe Band 2.* Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag, 2002, S. 509
- Fendel, H.; Sohn,C.H.: *Doppler-Sonographie in der Geburtshilfe.* Berlin, Springer Verlag, 1989, S. 1-15, 39-47
- Ferrazzi,E.; Bozzo,M.; Rigano,S.; Bellotti,M.; Morabito,A.; Pardi,G.; Battaglia,F.C.; Galan,H.L.: Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 2002, 19, S. 140-146
- Fleischer,A.; Schulman,H.; Farmakides,G: Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant Women with hypertension. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1986, 154, S. 806-813
- Gembruch,U.: Assessment of the fetal circulatory state in uteroplacental insufficiency by Doppler ultrasound: which vessels are the most practicable?. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 1996, 8, S. 77-81

- Gembruch,U.; Baschat,A.A.: Demonstration of fetal coronary blood flow by color-coded and pulsed wave Doppler sonography: a possible indicator of severe compromise and impending demise in intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 1996, 7(1), S. 10-16
- Gembruch,U.; Baschat,A.A.; Harman,C.R.: Diagnostik und fetale Überwachung bei intrauteriner Wachstumsrestriktion. *Gynäkologe* 2001, 34, S. 1128-1137
- Giles,W.B.; Trudinger,B.J.; Baird,P.J.: Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: pathological correlation. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 1985, 92, S. 31-38
- Goldenberg,R.L.; Cliver,S.P.: Small for gestational age and intrauterine growth restriction: definitions and standards. *Clin.Obstet.Gynecol.* 1997, 40, S. 704-714
- Gortner,L.; Wauer,R.R.; Stock,G.J.; Reiter,H.L.; Reiss,I.; Jorch,G.; Hentschel,R.; Hieronimi,G.: Neonatal outcome in small for gestational age infants: do they really better? *J.Perinat.Med.* 1999, 27, S. 484-489
- Gosling,R.G.; King,D.H.: *Ultrasound angiology.* Hrsg.: Marcus,W.; Adamson,L. (eds.): In: *Arteries and veins* Edinburgh, Churchill Livingstone, 1975, S. 61-69
- Gudmundsson,S.; Lindblad,A.; Marsal,K.: Cord blood gases and absence of end-diastolic blood velocities in the umbilical artery. *Early Hum.Dev.* 1990, 24, S. 231-237
- Hackett,G.A.; Campbell,S.; Gamsu,H.; Cohen-Overbeek,T.; Pearce,J.M.: Doppler studies in the growth retarded fetus and prediction of neonatal necrotising enterocolitis, haemorrhage, and neonatal morbidity. *Br.Med.J.(Clin.Res.Ed)* 1987, 294, S. 13-16
- Hansen,T.W.; Wallach,M.; Dey,A.N.; Boivin,P.; Vohr,B.; Oh,W.: Prognostic value of clinical and radiological status on day 28 of life for subsequent course in very low birthweight (< 1,500g) babies with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr.Pulmonol.* 1993, 15, S. 327-331
- Harrington,K.; Cooper,D.; Lees,C.; Hecher,K.; Campbell,S.: Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 1996, 7, S. 182-188

- Harrington,K.; Thompson,M.O.; Carpenter,R.G.; Nguyen,M.; Campbell,S.: Doppler fetal circulation in pregnancies complicated by pre-eclampsia or delivery of a small for gestational age baby: 2. Longitudinal analysis. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 1999, 106, S. 453-466
- Hecher,K.; Campbell,S.; Snijders,R.; Nicolaides,K.: Reference ranges for fetal venous and atrioventricular blood flow parameters. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1994, 4, S. 381-390
- Hecher,K.; Campbell,S.; Doyle,P.; Harrington,K.; Nicolaides,K.: Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation. Arterial, intracardiac, and venous blood flow velocity studies. *Circulation* 1995a, 91, S. 129-138
- Hecher,K.; Snijders,R.; Campbell,S.; Nicolaides,K.: Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: relationship with fetal blood gases. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1995b, 173, S. 10-15
- Hecher,K.; Campbell,S.: Characteristics of fetal venous blood flow under normal circumstances and during fetal disease. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 1996, 7, S. 68-83
- Hecher,K.; Hackeloer,B.J.: Cardiotocogram compared to Doppler investigation of the fetal circulation in the premature growth-retarded fetus: longitudinal observations. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 1997a, 9, S. 152-161
- Hecher,K.: Was sagen venöse Blutflusskurven über die Funktion des fetalen Herzens aus? *Gynäkologe* 1997b, 30, S. 222-229
- Hecher,K.; Bilardo,C.M.; Stigter,R.H.; Ville,Y.; Hackeloer,B.J.; Kok,H.J.; Senat,M.V.; Visser,G.H.: Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 2001, 18, S. 564-570
- Hentschel,J.; Arlettaz,R.; Bühner,C.: Überlebenschancen und Langzeitprognose bei Geburt in der Grauzone der Lebensfähigkeit. *Gynäkologe* 2001, 34, S. 697-707
- Higgins,J.R.; de Swiet,M.: Blood-pressure measurement and classification in pregnancy. *Lancet* 2001, 357, S. 131-135
- Hill,L.M.; Fries,J.; Hecker,J.; Grzybek,P.: Second-trimester echogenic small bowel: an increased risk for adverse perinatal outcome. *Prenat.Diagn.* 1994, 14, S. 845-850

- Hoffmann,H.; Chaoui,R.; Bollmann,R.; Metzner,A.: Die Beurteilung der zentralen Hämodynamik des Feten mittels gepulstem Doppler-Ultraschall. Zent.Bl.Gynekol. 1990, 112, S. 673-678
- Holcberg,G.; Huleihel,M.; Sapir,O.; Katz,M.; Tsadkin,M.; Furman,B.; Mazor,M.; Myatt,L.: Increased production of tumor necrosis factor-alpha TNF-alpha by IUGR human placentae. Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol. 2001, 94, S. 69-72
- Karsdorp,V.H.; van-Vugt,J.M.; van-Geijn,H.P.; Kostense,P.J.; Arduini,D.; Montenegro,N.; Todros,T.: Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. Lancet 1994, 344(8938), S. 1664-1668
- Khong,T.Y.; De Wolf,F.; Robertson,W.B.; Brosens,I.: Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for- gestational age infants. Br.J.Obstet.Gynaecol. 1986, 93(10), S. 1049-1059
- Kingdom,J.; Huppertz,B.; Seaward,G.; Kaufmann,P.: Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol. 2000, 92, S. 35-43
- Krebs,C.; Macara,L.M.; Leiser,R.; Bowman,A.W.; Greer,I.A.; Kingdom,J.C.: Intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow velocity in the umbilical artery is associated with maldevelopment of the placental terminal villous tree. Am.J.Obstet.Gynecol. 1996, 175, S. 1534-1542
- Kurkinen-Räty,M.; Kivela,A.; Jouppila,P.: The clinical significance of an absent end-diastolic velocity in the umbilical artery detected before the 34<sup>th</sup> week of pregnancy. Acta Obstet.Gynecol.Scand. 1997, 76, S. 398-404
- Laurin,J.; Lingman,G.; Marsal,K.; Persson,P.H.: Fetal blood flow in pregnancies complicated by intrauterine growth retardation. Obstet.Gynecol. 1987, 69, S. 895-902
- Lees CC, Brown AS, Harrington KF, Beacon HJ, Martin JF, Campbell S : A cross-sectional study of platelet voume in healthy normotensive women with bilateral uterine artery notches. Ultrasound Obstet Gynecol 1997, 10, S. 277-281
- Ley,D.; Laurin,J.; Bjerre,I.; Marsal,K.: Abnormal fetal aortic velocity waveform and minor neurological dysfunction at 7 years of age. Ultrasound Obstet.Gynecol. 1996a, 8, S. 152-159



- Ley,D.; Tideman,E.; Laurin,J.; Bjerre,I.; Marsal,K.: Abnormal fetal aortic velocity waveform and intellectual function at 7 years of age. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 1996b , 8, S. 160-165
- Ley,D.; Wide-Swensson,D.; Lindroth,M.; Svenningsen,N.; Marsal,K.: Respiratory distress syndrome in infants with impaired intrauterine growth. *Acta Paediatr.* 1997, 86, S. 1090-1096
- Lie,R.T.; Rasmussen,S.; Brunborg,H.; Gjessing,H.K.; Lie-Nielsen,E.; Irgens,L.M.: Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study. *BMJ* 1998, 316, S. 1343-1347
- Machlitt,A.; Wauer,R.R.; Chaoui,R.: Longitudinal observation of deterioration of Doppler parameters, computerized cardiotocogram and clinical course in a fetus with growth restriction. *J.Perinat.Med.* 2001, 29, S. 71-76
- Malcolm,G.; Ellwood,D.; Devonald,K.; Beilby,R.; Henderson-Smart,D.: Absent or reversed end diastolic flow velocity in the umbilical artery and necrotising enterocolitis. *Arch.Dis.Child.* 1991, 66, S. 805-807
- Manning,F.A.: Fetal biophysical profile. *Obstet.Gynecol.Clin.North.Am.* 1999, 26, S. 557-577
- Mari,G.; Uerpairojkit,B.; Abuhamad,A.Z.; Copel,J.A.: Adrenal artery velocity waveforms in the appropriate and small-for- gestational-age fetus. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 1996, 8, S. 82-86
- Marsal,K.: Intrauterine growth restriction. *Curr.Opin.Obstet.Gynecol.* 2002, 14, S. 127-135
- Martin,A.M.; Bindra,R.; Curcio,P.; Cicero,S.; Nicolaides,K.H.: Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 2001, 18, S. 583-586
- Montenegro,N.; Santos,F.; Tavares,E.; Matias,A.; Barros,H.; Leite,L.P.: Outcome of 88 pregnancies with absent or reversed end-diastolic blood flow (ARED flow) in the umbilical arteries. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 1998, 79, S. 43-46
- Nakai,Y.; Miyazaki,Y.; Matsuoka,Y.; Matsumoto,M.; Imanaka,M.; Ogita,S.: Pulsatile umbilical venous flow and its clinical significance. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 1992, 99, S. 977-980

- Neilson,J.P.; Alfirevic,Z.: Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. Cochrane.Database.Syst.Rev. 2000, Issue 2, S. CD000073
- Nicolaides,K.H.; Bilardo,C.M.; Soothill,P.W.; Campbell,S.: Absence of end diastolic frequencies in umbilical artery: a sign of fetal hypoxia and acidosis. BMJ 1988, 297, S. 1026-1027
- Nicolaides,K.H.; Economides,D.L.; Soothill,P.W.: Blood gases, pH, and lactate in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. Am.J.Obstet.Gynecol. 1989, 161 , S. 996-1001
- Northway,W.H.,Jr.; Rosan,R.C.; Porter,D.Y.: Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. N.Engl.J.Med. 1967, 276, S. 357-368
- Obladen,M.: Neugeborenenintensivpflege, Grundlagen und Richtlinien, Berlin, Heidelberg, New York, Tokio, Springer Verlag, 1995
- Palta,M.; Gabbert,D.; Weinstein,M.R.; Peters,M.E.: Multivariate assessment of traditional risk factors for chronic lung disease in very low birth weight neonates. The Newborn Lung Project. J.Pediatr. 1991, 119, S. 285-292
- Papageorgiou,A.T.; Yu,C.K.; Bindra,R.; Pandis,G.; Nicolaides,K.H.: Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. Ultrasound Obstet.Gynecol. 2001, 18(5), S. 441-449
- Papile,L.; Burstein,J.; Burstein,R.: Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weight less than 1500 grams. J.Pediatr. 1978, 92, S. 529-534
- Pardi,G.; Buscaglia,M.; Ferrazzi,E.; Bozzetti,P.; Marconi,A.M.; Cetin,I.; Battaglia,F.C.; Makowski,E.L.: Cord sampling for the evaluation of oxygenation and acid-base balance in growth-retarded human fetuses. Am.J.Obstet.Gynecol. 1987, 157, S. 1221-1228
- Piper,J.M.; Xenakis,E.M.; McFarland,M.; Elliott,B.D.; Berkus,M.D.; Langer,O.: Do growth-retarded premature infants have different rates of perinatal morbidity and mortality than appropriately grown premature infants?. Obstet.Gynecol. 1996, 87, S. 169-174
- Pourcelot,L.: Applications cliniques de l'examen Doppler transcutane. Hrsg.: Peronneau,P.: In: Velocimetrie Ultrasonor Doppler Inserm 1974, S. 212-218

- Ramsey,E.M.; Harris,J.W.S.: Comparison of uteroplacental vasculature and circulation in the Rhesus monkey and man. *Contrib.Embryol.* 1966, 38, S. 61-70
- Rath,W.; Faridi,A.: Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie – Risikominderung durch rationale Diagnostik und Therapie. *Gynäkologe* 1999, 32, S. 46-54
- Reed,K.L.: Fetal and neonatal cardiac assessment with Doppler. *Semin.Perinatol.* 1987, 11(4), S. 347-356
- Reiss,I.; Landmann,E.; Heckmann,M.; Misselwitz,B.; Gortner,L.: Increased risk of bronchopulmonary dysplasia and increased mortality in very preterm infants being small for gestational age. *Arch.Gynecol.Obstet.* (2003 zur Publikation angenommen)
- Reiss,I.; Misselwitz,B.; Borkhardt,A.; Heckmann,M.; Kugler,C.; Gortner,L.: Postnatale Morbidität und Mortalität hypotropher Frühgeborener < 32 Schwangerschaftswochen. *Z.Geburtsh.Neonatol* 2000, 204, S. 20
- Reister,F.; Hey, W.; Kaufmann,P.; Rath,W.: Trophoblast invasion in pre-eclampsia. *Zentralbl. Gynakol.* 1999, 121(12), S. 587-590
- Rizzo,G.; Arduini,D.; Romanini,C.: Umbilical vein pulsations: a physiologic finding in early gestation. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1992, 167, S. 665-667
- Rizzo,G.; Capponi,A.; Pietropolli,A.; Bufalino,L.; Arduini,D.; Romanini,C.: Fetal cardiac and extracardiac flows preceding intrauterine death. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 1994, 4, S. 139-142
- Rizzo,G.; Capponi,A.; Arduini,D.; Romanini,C.: The value of fetal arterial, cardiac and venous flows in predicting pH and blood gases measured in umbilical blood at cordocentesis in growth retarded fetuses. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 1995, 102, S. 963-969
- Rizzo,G.; Capponi,A.; Chaoui,R.; Taddei,F.; Arduini,D.; Romanini,C.: Blood flow velocity waveforms from peripheral pulmonary arteries in normally grown and growth-retarded fetuses. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 1996, 8, S. 87-92
- Robertson,W.B.; Khong,T.Y.; Brosens,I.; De Wolf,F.; Sheppard,B.L.; Bonnar,J.: The placental bed biopsy: review from three European centers. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1986, 155, S. 401-412

- Romero,R.; Kalache,K.D.; Kadar,N.: Timing the delivery of the preterm severely growth-restricted fetus: venous Doppler, cardiotocography or the biophysical profile? *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 2002, 19, S. 118-121
- Rowlands,D.J.; Vyas,S.K.: Longitudinal study of fetal middle cerebral artery flow velocity waveforms preceding fetal death. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 1995, 102, S. 888-890
- Scheffen,I.; Kaufmann,P.; Philippens,L.; Leiser,R.; Geisen,C.; Mottaghy,K. : Alterations of the fetal capillary bed in the guinea pig placenta following long-term hypoxia. *Exp.Med.Biol.* 1990, 277, S. 779-790
- Scherjon,S.A.; Smolders-DeHaas,H.; Kok,J.H.; Zondervan,H.A.: The „brain-sparing“ effect: antenatal cerebral Doppler findings in relation to neurologic outcome in very preterm infants. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1993, 169, S. 169-175
- Scherjon,S.; Briet,J.; Oosting,H.; Kok,J.: The discrepancy between maturation of visual-evoked potentials and cognitive outcome at five years in very preterm infants with and without hemodynamic signs of fetal brain-sparing. *Pediatrics* 2000, 105, S. 385- 391
- Schneider,H.; Schneider,K.T.M.: Intrauterine Wachstumsretardierung (IUWR). In: *Geburtshilfe*. Berlin, Springer Verlag, 1999, S. 511-538
- Schreuder,A.M.; McDonnell,M.; Gaffney,G.; Johnson,A.; Hope,P.L.: Outcome at school age following antenatal detection of absent or reversed end diastolic flow velocity in the umbilical artery. *Arch.Dis.Child.Fetal.Neonatal.* Ed 2002, 86, S. F108-114
- Schröter,B.; Chaoui,R.; Kalache,K.; Glatzel,E.; Bollmann,R.: Fetale Blutgasparameter nach Cordocentese bei Schwangerschaften mit normalen und pathologischen Doppler-Flussmessungen. *Geburtsh.Frauenheilkunde* 1997, 57, S. 289-294
- Shennan,A.T.; Dunn,M.S.; Ohlsson,A.; Lennox,K.; Hoskins,E.M.: Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988, 82, S. 527-532
- Sheppard,B.L.; Bonnar,J.: An ultrastructural study of utero-placental spiral arteries in hypertensive and normotensiven pregnancy and fetal growth retardation. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 1981; 88(7), S. 695-705

- Skrablin,S.; Kalafatic,D.; Banovic,I.; Kuvacic,I.; Juretic,E.; Goluz,T.: Antenatal predictors of the neurologic sequelae at 3 years of age: a multivariate analysis. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 2000, 93, S. 173-180
- Snijders,R.J.; Sherrod,C.; Gosden,C.M.; Nicolaides,K.H.: Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1993, 168, S. 547-555
- Steinhard,J.; Klockenbusch,W.: Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie und Präeklampsie. *Gynäkologe* 1999, 32, S. 753-760
- Stigter,R.H.; Mulder,E.J.; Bruinse,H.W.; Visser,G.H.: Doppler studies on the fetal renal artery in the severely growth- restricted fetus. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 2001, 18, S. 141-145
- Stuart,B.; Drumm,J.; FitzGerald,D.E.; Duignan,N.M.: Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancy. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 1980, 87, S. 780-785
- Thaler,I.; Manor,D.; Itskovitz,J.: Changes in uterine blood flow during human pregnancy. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1990, 162, S. 121-125
- The GRIT study group: When do obstetricians recommend delivery for a high-risk preterm growth-retarded fetus? *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 1996, 67, S. 121-126
- Thompson,R.S.; Trudinger,B.J.: Doppler waveform pulsatility index and resistance, pressure and flow in the umbilical placental circulation: an investigation using a mathematical model. *Ultrasound.Med.Biol.* 1990, 16, S. 449-458
- Todros,T.; Sciarrone,A.; Piccoli,E.; Guiot,C.; Kaufmann,P.; Kingdom,J.: Umbilical Doppler waveforms and placental villous angiogenesis in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Obstet.Gynecol.* 1999, 93, S. 499-503
- Trudinger,B.J.; Cook,C.M.; Giles,W.B.; Connelly,A.; Thompson,R.S.: Umbilical artery flow velocity waveforms in high-risk pregnancy. Randomised controlled trial. *Lancet* 1987, 1, S. 188-190
- Trudinger,B.J.; Giles,W.B.; Cook,C.M.: Uteroplacental blood flow velocity-time waveforms in normal and complicated pregnancy. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 1985, 92, S. 39-45
- Trupin,L.S.; Simon,L.P.; Eskenazi,B.: Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparas. *Epidemiology* 1996, 7, S. 240-244

- Tyson,J.E.; Kennedy,K.; Broyles,S.; Rosenfeld,C.R.: The small for gestational age infant: Accelerated or delayed pulmonary maturation? Increased or decreased survival? 1995; 95(4), S. 534-538
- Ulrich,S.; Weiss,E.; Kalder,M.; Hitschold,T.; Berle,P.: Doppler sonographic flow measurements of the middle cerebral artery in end-diastolic zero flow in the umbilical arteries in relation to fetal outcome. Z.Geburtshilfe Neonatol. 1996, 200, S. 21-24
- van den Wijngaard,J.A.; Groenenberg,I.A.; Wladimiroff,J.W.; Hop,W.C.: Cerebral Doppler ultrasound of the human fetus. Br.J.Obstet.Gynaecol. 1989, 96, S. 845-849
- Vetter,K.: Dopplersonographie in der Schwangerschaft. Weinheim, VCH, 1991
- Vossbeck,S.; de Camargo,O.K.; Grab,D.; Bode,H.; Pohlandt,F.: Neonatal and neurodevelopmental outcome in infants born before 30 weeks of gestation with absent or reversed end-diastolic flow velocities in the umbilical artery. Eur.J.Pediatr. 2001, 160(2), S. 128-134
- Vyas,S.; Nicolaides,K.H.; Campbell,S.: Doppler examination of the middle cerebral artery in anemic fetuses. Am.J.Obstet.Gynecol. 1990, 162, S. 1066-1068
- Weiner,C.P.: The relationship between the umbilical artery systolic/diastolic ratio and umbilical blood gas measurements in specimens obtained by cordocentesis. Am.J.Obstet.Gynecol. 1990, 162, S. 1198-1202
- Westergaard,H.B.; Langhoff-Roos,J.; Lingman,G.; Marsal,K.; Kreiner,S.: A critical appraisal of the use of umbilical artery Doppler ultrasound in high-risk pregnancies: use of meta-analyses in evidence-based obstetrics. Ultrasound Obstet.Gynecol. 2001, 17, S. 466-476
- Wladimiroff,J.W.; vd Wijngaard,J.A.; Degani,S.; Noordam,M.J.; van Eyck,J.; Tonge,H.M.: Cerebral and umbilical arterial blood flow velocity waveforms in normal and growth-retarded pregnancies. Obstet.Gynecol. 1987, 69, S. 705-709
- Wolf,G.; Wenzel,U.; Stahl,R.A.; Huneke,B.: Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft. Med.Klin. 2001, 96, S. 78-86

## Abbildungsverzeichnis

ABB. 1: UTEROPLAZENTARES GEFÄßSYSTEM MIT PHYSIOLOGISCHER DILATATION DER SPIRALARTERIEN.....	3
ABB. 2: INTERVILLÖSE HÄMODYNAMIK INNERHALB EINES PLAZENTONS .....	4
ABB. 3: FETALER KREISLAUF .....	7
ABB. 4: PATHOLOGISCHES UTEROPLAZENTARES GEFÄßSYSTEM MIT TEILWEISE FEHLENDER DILATATION DER SPIRALARTERIEN BEI PRÄEKLAMPSIE UND/ODER INTRAUTERINER WACHSTUMSRETARDIERUNG.....	8
ABB. 5: PRINZIP DER GEPULSTEN DOPPLERSONOGRAPHIE.....	18
ABB. 6: HÜLLKURVE MIT DARSTELLUNG DER SYSTOLE (S), DIASTOLE (D) UND DER MITTLEREN MAXIMALGESCHWINDIGKEIT (VMEAN). . . . .	19
ABB. 7: PHYSIOLOGISCHES STRÖMUNGSPROFIL DER A. UTERINA NACH 24 SSW.....	20
ABB. 8: PATHOLOGISCHES STRÖMUNGSPROFIL DER A. UTERINA .....	21
ABB. 9: PHYSIOLOGISCHES STRÖMUNGSPROFIL DER A. UMBILICALIS.....	22
ABB. 10: FLUSSPROFIL DER A. UMBILICALIS MIT ENDDIASTOLISCHEM NULLFLUSS (ZERO-FLOW) .....	23
ABB. 11: FLUSSPROFIL DER A. UMBILICALIS MIT ENDDIASTOLISCHEM RÜCKFLUSS (REVERSE-FLOW) .....	23
ABB. 12: PHYSIOLOGISCHES STRÖMUNGSPROFIL DER FETALEN AORTA DESCENDENS .....	24
ABB. 13: FLUSSPROFIL DER FETALEN AORTA DESCENDENS MIT ENDDIASTOLISCHEM NULLFLUSS (ZERO-FLOW).....	25
ABB. 14: PHYSIOLOGISCHES STRÖMUNGSPROFIL MIT STEILEM SYSTOLISCHEN ANSTIEG UND STEILEM POSTSYSTOLISCHEN ABFALL DER FETALEN A. CERE BRI MEDIA.....	26
ABB. 15: FLUSSPROFIL DER FETALEN A. CERE BRI MEDIA BEI KREISLAUFZENTRALISATION MIT KOMPENSATORISCHER VASODILATATION UNTER HYPOXIE (BRAIN-SPARING-EFFECT) .....	26
ABB. 16: PHYSIOLOGISCHES STRÖMUNGSPROFIL DES DUCTUS VENOSUS.....	27
ABB. 17: STRÖMUNGSKURVE DES DUCTUS VENOSUS MIT PATHOLOGISCH ERHÖHTEM WIDERSTAND UND VERMINDERTEN STRÖMUNGSGESCHWINDIGKEITEN WÄHREND DER VORHOFKONTRAKTION .....	28
ABB. 18: STRÖMUNGSKURVE DES DUCTUS VENOSUS MIT RÜCKWÄRTSSTRÖMUNG (REVERSE-FLOW) WÄHREND DER VORHOFKONTRAKTION .....	28
ABB. 19: PHYSIOLOGISCHES STRÖMUNGSPROFIL DER V. UMBILICALIS.....	29
ABB. 20: PATHOLOGISCHES STRÖMUNGSPROFIL DER V. UMBILICALIS MIT HERZSCHLAGSYNCHRONEN PULSATIONEN .....	29
ABB. 21: ZEITPUNKT DER SONOGRAPHISCHEN DIAGNOSESTELLUNG EINES ARED-FLOW IN DER A. UMBILICALIS IN SCHWANGERSCHAFTSWOCHEN BEI 60 UNTERSUCHTEN FETEN .....	39
ABB. 22: DOPPLERBEFUNDE DER A. UMBILICALIS BEI 60 UNTERSUCHTEN FETEN UND DER AORTA BEI 56 UNTERSUCHTEN FETEN MIT ARED-FLOW IN DER A. UMBILICALIS ZUM ZEITPUNKT DER LETZTEN UNTERSUCHUNG VOR DER SCHWANGERSCHAFTSBEENDIGUNG/ENTBINDUNG .....	40
ABB. 23: DOPPLERBEFUND DER ARTERIA CERE BRI MEDIA BEI 58 UNTERSUCHTEN FETEN MIT ARED-FLOW IN DER A. UMBILICALIS .....	41
ABB. 24: DOPPLERBEFUNDE IM DUCTUS VENOSUS BEI 55 UNTERSUCHTEN FETEN MIT ARED-FLOW IN DER A. UMBILICALIS .....	42
ABB. 25: DOPPLERBEFUND DER ARTERIAE UTERINAE BEI 58 SCHWANGEREN, BEI DENEN EIN ARED-FLOW	

DIAGNOSTIZIERT WURDE .....	43
ABB. 26: SONOGRAPHISCHER BEFUND DER UNTERSUCHUNG DER FRUCHTWASSERMENGE BEI 60 SCHWANGERSCHAFTEN MIT ARED-FLOW .....	44
ABB. 27: SONOGRAPHISCHE BEURTEILUNG DER ECHOGENITÄT DER FETALEN DARMSCHLINGEN BEI 60 UNTERSUCHTEN FETEN MIT ARED-FLOW.....	45
ABB. 28: MORTALITÄT DER 60 FETEN MIT ARED-FLOW IN EINEM BEOBACHTUNGSZEITRAUM BIS ZU 14 MONATEN POSTNATAL .....	46
ABB. 29: INDIKATIONEN ZUR ENTBINDUNG BZW. ZUR VORZEITIGEN SCHWANGERSCHAFTSBEENDIGUNG BEI DEN 60 FETEN MIT ARED-FLOW.....	47
ABB. 30: AUFTRETEN VON HYPERTENSIVER SCHWANGERSCHAFTSERKRANKUNG, PRÄEKLAMPSIE ODER HELLP- SYNDROM BEI 60 SCHWANGERSCHAFTEN MIT ARED-FLOW IN DER FETALEN A. UMBILICALIS.....	48
ABB. 31: GEBURTSGEWICHTE DER 60 FETEN MIT ARED-FLOW IM VERGLEICH ZUR PERCENTILKURVE DES GEBURTSGEWICHTES FÜR KNABEN NACH M. VOIGT UND K.T.M. SCHNEIDER .....	49
ABB. 32: MORTALITÄT IN GRUPPEN NACH DEM BEI DER ENTBINDUNG ERREICHTEN SCHWANGERSCHAFTSALTER BEI 60 FETEN MIT ARED-FLOW .....	51
ABB. 33: WAHRSCHEINLICHKEIT DER SCHWANGERSCHAFTSVERLÄNGERUNG NACH DEM ZEITPUNKT DER ERSTDIAGNOSE EINES ARED-FLOW BEI 44 LEBENDGEBORENEN FETEN.....	52
ABB. 34: DAUER DER SCHWANGERSCHAFTEN AB DEM ZEITPUNKT DER DIAGNOSE EINES ARED-FLOW IN DER A. UMBILICALIS BEI 44 LEBENDGEBORENEN FETEN MIT ANGABE DER ABGESCHLOSSENEN SCHWANGERSCHAFTSWOCHEN BEI DER ENTBINDUNG .....	53
ABB. 35: WAHRSCHEINLICHKEIT DER SCHWANGERSCHAFTSVERLÄNGERUNG NACH DEM ZEITPUNKT DER ERSTDIAGNOSE EINES ARED-FLOW BEI 44 LEBENDGEBORENEN FETEN IM VERGLEICH ZWISCHEN SCHWANGERSCHAFTEN, DIE AUS MÜTTERLICHER INDIKATION WEGEN PRÄEKLAMPSIE ODER HELLP-SYNDROM UND DENEN, DIE AUS KINDLICHER INDIKATION BEENDET WURDEN .....	54
ABB. 36: INDIKATIONEN ZUR PRIMÄREN SECTIO CAESAREA BEI 44 LEBENDGEBORENEN FETEN MIT ARED-FLOW IN DER A. UMBILICALIS .....	55
ABB. 37: UNTERSCHIEDLICHE ANGIOGENESE DER ZOTTENKAPILLAREN IN ABHÄNGIGKEIT DER UMGEBENDEN SAUERSTOFFKONZENTRATION. ....	69



## Tabellenverzeichnis

TAB. 1: DOPPLERINDICES .....	19
TAB. 2: SONOGRAPHISCHE MESSUNG DER FRUCHTWASSERMENGE MIT HILFE DER MODIFIZIERTEN MANNINGS-METHODE NACH CHAMBERLAIN .....	36
TAB. 3: VERGLEICH DES FETAL OUTCOME DER IN DREI GRUPPEN (A, B UND C) NACH DEM ERREICHTEN SCHWANGERSCHAFTSALTER BEI DER ENTBINDUNG UNTERTEILTEN 44 LEBENDGEBORENEN FETEN .....	56
TAB. 4: FETAL OUTCOME DER 44 LEBENDGEBORENEN FETEN MIT ARED-FLOW UND VERGLEICH MIT EINER MATCHGRUPPE.....	63

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
AEDV	Absent End Diastolic Velocity (= Zero-Flow = Nullfluss) in der A. umbilicalis
ARED-Flow	Absent or Reverse End Diastolic Flow (= fehlende enddiastolische Strömung oder Rückwärtsströmung)
BEL	Beckenendlage
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
BS	Blasensprung
bzw.	beziehungsweise
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure (= Kontinuierlich positiver Atemwegsdruck)
CRP	C-Reaktives Protein
D	Diastolisches Geschwindigkeitsmaximum
d. h.	das heißt
EEG	Elektroenzephalogramm
evtl.	eventuell
ggf.	gegebenenfalls
Hrsg.	Herausgeber
IUGR	Intrauterine Growth Restriction (= intrauterine Wachstumsretardierung)
min	Minuten
NEC	Nekrotisierende Enterocolitis
n <sub>Gesamt</sub>	Gesamtanzahl
Perz.	Percentile
PI	Pulsatilitäts-Index
RDS	Respiratory Distress Syndrome (= Atemnotsyndrom)

REDV	Reverse End Diastolic Velocity (= Reverse-Flow = retrograder Fluss) in der A. umbilicalis
RI	Resistance-Index
S	Systolisches Geschwindigkeitsmaximum
SGA	Small for Gestational Age (= kleiner als es dem Gestationsalter entspricht)
SSW	Schwangerschaftswochen
Stabw	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
u. a.	unter anderem
V.	Vena
$V_{\text{mean}}$	Mittlere Maximalgeschwindigkeit
vorz.	vorzeitige/vorzeitiger
WHO	World Health Organization (= Weltgesundheitsorganisation)
z. B.	zum Beispiel

## Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. R. Bollmann, danke ich sehr herzlich für die freundliche Überlassung des Themas, für die Ermutigung zum wissenschaftlichen Arbeiten und für das entgegengebrachte Vertrauen. Seine gewährte Unterstützung und seine ermunternden Worte waren entscheidend für die Fertigstellung dieser Arbeit.

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Dr. J. Hartung für die immer hilfsbereite und motivierende Betreuung dieser Arbeit bedanken. Er hat mit seinen Ideen und seinem Engagement maßgeblich zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. T. Nguyen-Dobinsky, der mir insbesondere bei der Zusammenstellung der Daten aus dem vorliegenden Untersuchungsmaterial und bei organisatorischen und computerbedingten Problemen unterstützend zur Seite stand.

Für die freundliche Unterstützung bedanke ich mich auch bei den anderen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Arbeitsgruppe „Pränatale Diagnostik und Therapie“, insbesondere bei Herrn Prof. Dr. R. Chaoui, Herrn PD Dr. K. Heling, Herrn PD Dr. K. Kalache, den Hebammen und Schwestern der Abteilung sowie bei Frau Magerstädt und Herrn B. Irmisch.

Dank sei auch Herrn Prof. Dr. R. Wauer, Frau Dr. H. Weigel und Frau Dr. A. von Baehr ausgesprochen für ihre Hilfsbereitschaft und Unterstützung bei der Erhebung der Daten aus der Klinik für Neonatologie und für ihre wichtigen Erklärungen und Hinweise.

Herrn Prof. Wernecke sowie Herrn PD Dr. M. Kulig danke ich für die freundliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse dieser Arbeit.

Durch die Arbeit an der Dissertation blieb wenig Zeit für den Austausch mit meinen Freunden und Verwandten, denen ich für ihre Geduld danken möchte. Insbesondere danke ich Karl, Stefan und Lui für ihre Hinweise bei der Durchsicht des Manuskriptes.

Zum Schluss gilt mein Dank meinen Eltern, die mich während der gesamten Zeit meiner Ausbildung mit Verständnis und Großzügigkeit begleitet haben und mir damit diese Arbeit erst ermöglichen.

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig ohne die unzulässige Hilfe Dritter und nur unter Nutzung der angegebenen Hilfsmittel und Literatur angefertigt habe.

Berlin, den 14.05.2003

Claudia Heyna